

ACTA CLINICA

Gojaznost

prof. dr DRAGAN MICIĆ, GOST UREDNIK

VOLUMEN 7 ● BROJ 2 ● JUL 2007.

Klinički centar Srbije, BEOGRAD

UREDNIK

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

SEKRETAR

Profesor dr sc. med. Aleksandra Kendereški

REDAKCIJA

Profesor dr sc. med. Slobodan Apostolski

Profesor dr sc. med. Zorana Vasiljević

Profesor dr sc. med. Dragoslava Đerić

Profesor dr sc. med. Vojko Đukić

Profesor dr sc. med. Petar Đukić

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Kostić

Profesor dr sc. med. Zoran Krivokapić, FRCS

Profesor dr sc. med. Zoran Latković

Profesor dr sc. med. Tomica Milosavljević

Profesor dr sc. med. Dragan Micić, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović

Profesor dr sc. med. Predrag Peško, dopisni član SANU

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović

Profesor dr sc. med. Ruben Han

IZDAVAČKI SAVET

Akademik profesor dr sc. med. Ljubiša Rakić, predsednik

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Bošnjaković

Profesor dr sc. med. Vladimir Bumbaširević, dopisni član SANU

Akademik profesor dr sc. med. Živojin Bumbaširević

Profesor dr sc. med. Felipe F. Casanueva, Španija

Akademik profesor dr sc. med. Bogdan Đuričić

Akademik profesor dr sc. med. Vladimir Kanjuh

Profesor dr sc. med. Joseph Nadol, SAD

Akademik profesor dr sc. med. Miodrag Ostojić

Profesor dr sc. med. Michel Paparella, SAD

Akademik profesor dr sc. med. Ivan Spuziće

Akademik profesor dr sc. med. Vojin Šulović

Akademik profesor dr sc. med. Veselinka Šušić

RECENZENTI

Profesor dr sc. med. Petar Đukić, Institut za kardiovaskularne bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Milorad Pavlović, Institut za infektivne i tropske bolesti, Klinički centar Srbije

Profesor dr sc. med. Nebojša Radunović, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije

LEKTOR

Vesna Kostić

SPISAK DO SADA IZDATIH BROJEVA ČASOPISA ACTA CLINICA:

2001. godina (Volumen 1):

Broj 1. (decembar) HIV infekcija – Gost urednik Đorđe Jevtović

2002. godina (Volumen 2):

Broj 1. (april) *Helicobacter pylori* - Gost urednik Tomica Milosavljević

Broj 2. (avgust) Opstipacija - Gost urednik Zoran Krivokapić

Broj 3. (novembar) Interventna radiologija u klinickoj medicini - Gost urednik Željko Marković

2003. godina (Volumen 3):

Broj 1. (mart) Bolničke infekcije - Gost urednik Milorad Pavlović

Broj 2. (jun) Nagluvost i gluvoća - Gost urednik Dragoslava Đerić

Broj 3. (novembar) Prelomi kuka - Gost urednik Borislav Dulić

2004. godina (Volumen 4):

Broj 1. (februar) Hronična opstruktivna bolest pluća - Gost urednik Vesna Bošnjak-Petrović

Broj 2. (jun) Funkcionalna ispitivanja u endokrinologiji - Gost urednik Svetozar Damjanović

Suplement 1. (jun) Trakcione povrede brahijalnog pleksusa - Gost urednik Miroslav Samaržić

Broj 3. (oktobar) Glavobolje - Gost urednik Jasna Zidverc-Trajković

2005. godina (Volumen 5):

Broj 1. (februar) Biološki efekti jonizujućeg zračenja - Gost urednik Ruben Han

Broj 2. (maj) Preventabilno slepilo - Gost urednik Zoran Latković

Broj 3. (oktobar) O depresijama - Gost urednik Vladimir Paunović

2006. godina (Volumen 6):

Broj 1. (mart) Akutni koronarni sindrom – Gost urednik Zorana Vasiljević

Broj 2. (jul) Bolesti neuromišićne spojnice – Gost urednik Slobodan Apostolski

Broj 3. (decembar) Veštačke valvule srca – Gost urednik Petar Đukić

2007. godina (Volumen 7):

Broj 1. (februar) Bronhijalna astma – Gost urednik Vesna Bošnjak-Petrović

Broj 2. (jul) Gojaznost – Gost urednik Dragan Micić

Sledeći brojevi:

2007. godina:

Broj 3. Savremeni principi pacemaker terapije – Gost urednik Goran Milašinović

GOST UREDNIK

DRAGAN MICIĆ, dr sci med, specijalista interne medicine-endokrinolog, Profesor na katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Prodekan za redovnu nastavu Medicinskog fakulteta u Beogradu, dopisni član SANU, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

SARADNICI

MAJA ANTIĆ, specijalista ginekologije i akušerstva, KBC „Dr Dragiša Mišović“, Beograd.

VLADIMIR BUMBAŠIREVIĆ, dr sci med, Profesor na katedri za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, Prodekan za redovnu nastavu Medicinskog fakulteta u Beogradu, dopisni član SANU, Institut za histologiju i embriologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu.

ALEKSANDAR DAMJANOVIĆ, dr sci med, specijalista psihijatrije, Docent na katedri za psihijatriju Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd.

DRAGANA DAVIDOVIĆ, Asistent pripravnik na Katedri za higijenu i medicinsku ekologiju, Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

MIRJANA DOKNIĆ, dr sci med, specijalista interne medicine-endokrinolog, Asistent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

BOGDAN ĐURIČIĆ, dr sci med, Profesor na Katedri za medicinsku biohemiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, Dekan Medicinskog fakulteta u Beogradu, Akademik SANU, Institut za medicinsku biohemiju Medicinskog fakulteta u Beogradu .

MILOŠ ŽARKOVIĆ, dr sci med, specijalista interne medicine-endokrinolog, Docent na katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

SVETLANA ZORIĆ, specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

- JAGODA JORGA**, dr sci med, Profesor na Katedri za higijenu i ekologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za higijenu i ekologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu.
- MIROSLAVA JAŠOVIĆ-GAŠIĆ**, dr sci med, specijalista psihijatrije, Profesor na katedri za psihijatriju Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd.
- ALEKSANDRA KENDEREŠKI**, dr sci med, specijalista interne medicine-endokrinolog, Profesor na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- MILOŠ MAKSIMOVIĆ**, mr sci med, Asistent na Katedri za higijenu i medicinsku ekologiju, Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
- NADA MARIĆ**, dr sci med, specijalista psihijatrije, Asistent na Katedri za psihijatriju Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za psihijatriju, Klinički centar Srbije, Beograd.
- JELENA MICIĆ**, specijalista ginekologije i akušerstva, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd.
- DRAGAN MICIĆ**, dr sci med, specijalista interne medicine-endokrinolog, Profesor na katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Prodekan za redovnu nastavu Medicinskog fakulteta u Beogradu, dopisni član SANU, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- VERA POPOVIĆ**, dr sci med, specijalista interne medicine-endokrinolog, Profesor na katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- MAJA SIMIĆ**, doktor medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.
- DARKO STEVANOVIĆ**, mr sci med, Asistent na Katedri za fiziologiju Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za medicinsku fiziologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.
- BILJANA SRDIĆ**, mr sci med, Asistent na katedri za anatomiju Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Zavod za anatomiju, Medicinski fakultet Novi Sad.
- EDITA STOKIĆ**, dr sci med, specijalista interne medicine-endokrinolog, Profesor na katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Novom Sadu, Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Institut za interne bolesti, Klinički centar Vojvodine, Novi Sad.
- DANICA STAMENKOVIĆ-PEJKOVIĆ**, specijalista interne medicine, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

GORAN CVIJOVIĆ, mr sci med, specijalista interne medicine, istraživač saradnik Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

MILOŠ CVETKOVIĆ, dr sci med, specijalista ginekologije i akušerstva, Profesor na katedri za ginekologiju i akušerstvo Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd.

ALEKSANDAR ČETKOVIĆ, mr sci med, specijalista ginekologije i akušerstva, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd.

KATARINA ČUBRILO, doktor medicine, Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, Beograd.

VLADIMIR TRAJKOVIĆ, dr sci med, Docent na katedri za imunologiju, Institut za mikrobiologiju i imunologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu.

MIRJANA ŠUMARAC-DUMANOVIĆ, dr sci med, specijalista interne medicine-endokrinolog, Docent na katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd.

SVETOZAR DAMJANOVIĆ, dr sci med, specijalista interne medicine-endokrinolog, Profesor na katedri za Internu medicinu Medicinskog fakulteta u Beogradu, Direktor Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije.

SADRŽAJ

Predgovor	9
Dragan Micić	
Definicija i klasifikacija gojaznosti	11
Svetlana Zorić	
Ciklus glukoza-slobodne masne kiseline: savremeni aspekti	15
Bogdan Đuričić	
Morfogeneza adipocita	25
Vladimir Bumbaširević	
Adenozinmonofosfatom aktivirana kinaza i gojaznost	35
Darko Stevanović, Vladimir Trajković	
Analiza telesne kompozicije	45
Edita Stokić, Biljana Srdić	
Neuroendokrina regulacija telesne težine	58
Dragan Micić, Katarina Čubrilo	
Konvencionalno lečenje gojaznosti	79
Jagoda Jorga, Miloš Maksimović, Dragana Davidović	
Metabolički sindrom	95
Aleksandra Kendereški	

Gojaznost i inflamacija	107
Mirjana Šumarac-Dumanović	
Gojaznost i reproduktivni poremećaji kod žena	119
Dragan Micić, Danica Stamenković-Pejković	
Gojaznost i trudnoća	138
Miloš Cvetković, Jelena Micić, Maja Antić, Aleksandar Četković	
Gojaznost i reprodukcija kod muškaraca	145
Dragan Micić, Maja Simić	
Glukokortikoidi i gojaznost	165
Miloš Žarković	
Uloga antipsihotika u promeni telesne težine i metaboličkog statusa	173
Mirjana Doknić, Nađa Marić, Miroslava Jašović-Gašić, Aleksandar Damjanović, Vera Popović	
Farmakoterapija gojaznosti	180
Dragan Micić, Goran Cvijović	
Genetika gojaznosti	192
Svetozar Damjanović	
Uputstvo autorima	198

PREDGOVOR



PROF. DR DRAGAN MICIĆ
Gost urednik

Rastuća epidemija gojaznosti koja pogađa savremeno čovečanstvo zahvatila je i Srbiju. Morbiditet i mortalitet koju gojaznost i bolesti udružene sa njom donose neminovno je doveo do toga da se njome ozbiljno pozabave i najviši autoriteti u ovoj oblasti, pa je između ostalog donet i plan o suprostavljanju ovoj epidemiji pod okriljem Svetske zdravstvene organizacije (SZO) na nivou Evrope kome se i pridružilo Ministarstvo zdravlja Republike Srbije.

Kako gojaznost predstavlja jednu od preokupacija kojom se bave lekari Centra za metabolička oboljenja u endokrinologiji Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma Kliničkog centra Srbije, to smo smatrali korisnim da se u ovom broju Acta Clinica iznesu neki savremeni aspekti gojaznosti, od patogenetskih do terapijskih mehanizama.

U želji da ovaj broj Acta Clinica dobije određenu specifičnu težinu, obratili smo se za pomoć kolegama sa Medicinskih fakulteta u Beogradu i Novom Sadu, od kojih je svako u svom domenu, na izvanredan način, dao male bisere koji su učinili sliku kompletnom, na čemu sam im nesebično zahvalan kao urednik.

Posebnu zahvalnost dugujem Akademiku Profesoru Dr Bogdanu Djuričiću, Dekanu Medicinskog fakulteta u Beogradu i Profesoru Dr Vladimiru Bumbašireviću, dopisnom članu SANU i Prodekanu Medicinskog fakulteta u Beogradu, koji su i pored brojnih obaveza, značajno doprineli kvalitetu ovog broja svojim priložima iz fundamentalnih oblasti gojaznosti.

Delovi rukopisa koji pripadaju kolegama iz Centra za metabolička oboljenja u endokrinologiji Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma su iz domena njihove svakodnevne profesionalne aktivnosti i stoga smatram da su izneli većinu dilema sa kojima se susrećemo u svakodnevnom radu.

Dodatni i veoma značajni deo rukopisa predstavljaju radovi kolega sa drugih centara Instituta za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma koji su odabrani upravo po vrhunskim dometima koje postižu u oblastima o kojima su pisali.

I na kraju, nešto sasvim lično, kao glavni urednik u funkciji gosta urednika posle šest godina izlaženja Acta Clinica imao sam posebnu motivaciju i odgovornost da ovaj broj bude na nivou dosadašnjih, prethodnih brojeva časopisa sa željom da budemo još i bolji, u narednim brojevima.

Gost urednik
Profesor Dr Dragan Micić,
dopisni član SANU

DEFINICIJA I KLASIFIKACIJA GOJAZNOSTI

Svetlana Zorić

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa autora:

Svetlana Zorić,

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije,

Dr Subotića 13, 11000 Beograd

DEFINITION AND CLASSIFICATION OF OBESITY

Svetlana Zorić

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia

Author's address:

Svetlana Zorić,

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia

Dr Subotića 13, 11000 Beograd

SAŽETAK

Gojaznost je oboljenje koje se karakteriše povećanim nakupljanjem masti u masnom tkivu da oštećuje zdravlje i dovodi do razvoja brojnih komplikacija. Step en uhranjenosti se procenjuje pomoću matematičke veličine Body Mass Index (BMI) koja se izračunava iz težine i visine osobe i vrednost $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ ukazuje na gojaznost. Pored dijagnostikovanja prekomerne količine masnog tkiva jako je bitna i distribucija ekscerne količine masnog tkiva. Tako se gojaznost može podeliti u dva klinička oblika: abdominalnu i gluteofemoralnu gojaznost. Od posebnog značaja je abdominalni oblik gojaznosti koji je često udružen sa kardiometaboličkim faktorima rizika i kardiovaskularnim morbiditetom. Definiše se odnosom kuk/struk > 1 za muškarce, odnosno > 0.85 za žene, ili samo obimom struka $> 94 \text{ cm}$ za muškarce i $> 80 \text{ cm}$ za žene.

Ključne reči: gojaznost, definicija, klasifikacija

ABSTRACT

Obesity is chronic disease characterized with elevated quantity of fat in fat tissues leading to impairment of health. Degree of nutrition is estimated using mathematical index Body Mass Index (BMI) which is calculated using weight and height. $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ suggest obesity. Besides diagnosis of high fat content very important issue is distribution of adipose tissue. Obesity can be clinically defined as abdominal and gluteofemoral. Abdominal obesity is usually associated with cardiometabolic risk factors and cardiovascular morbidity. It is defined as waist/hip ratio > 1.0 for men and > 0.85 for women, or waist $> 94 \text{ cm}$ for men and $> 80 \text{ cm}$ for women.

Key words: obesity, definition, classification

DEFINICIJA

Svetska zdravstvena organizacija definiše gojaznost kao oboljenje koje se karakteriše abnormalnim ili povećanim nakupljanjem masti u masnom tkivu u meri da oštećuje zdravlje i dovodi do razvoja brojnih komplikacija.(1)

Gojazne osobe ne odlikuje samo step en viška masnog tkiva već i regionalna distribucija masti u telu. Distribucija masti koja je posledica dobijanja u težini utiče na rizike udružene

sa gojaznošću i vrstu bolesti koja iz toga rezultira. U stvari, višak abdominalne masti je važan faktor rizika za obolevanje kao i višak telesne masti sam za sebe. Tako je napr. korisno razlikovanje između androidne gojaznosti, odn nakupljanja masti na trbuhu od manje opasne, odn. ginoidne distribucije masti u kojoj se mast distribuira periferno oko tela. (1, 2)

KLASIFIKACIJA

Klasifikovanje prekomerene telesne mase i gojaznosti je korisno iz mnogih razloga:

- a. obezbeđuje poređenje stanja telesne mase unutar i između populacija
- b. omogućava identifikovanje pojedinaca ili grupa sa povećanim rizikom za morbiditet i mortalitet
- c. identifikuje prioritete za intervenciju kako na nivou zajednice, tako i na nivou pojedinca
- d. obezbeđuje dobro osnovu za ocenu intervencija.

Telesna težina i telesna visina korišćeni u kombinaciji su jednostavna i pouzdana mera za procenu nutricionog i globalnog zdravlja, kao i screening za prekomernu težinu.

Gojaznost se generalno procenjuje korišćenjem jednog od dva pristupa:

Prvi pristup koristi standarde za težinu koji variraju u odnosu na visinu. Preporuke date u "weight-for-height" date 1959. godine u Metropolitan Life Insurance Company (MLIC) daju polno specifične raspone težine za svaki inč telesne visine (2,54 cm). Skala je data na osnovu mortaliteta, ali ne i morbiditeta velike grupe ispitanika posmatrane u USA i Kanadi u periodu od 1935 do 1954. (3)

Drugi pristup je weight-for-height indeks koji je matematička funkcija težine i visine. Najčešće korišćeni weight-for-height indeks je indeks telesne mase odn Body mass indeks (BMI). U literaturi je BMI poznat i kao Quetelet-ov index (Outelet-belgijski matematičar i astronom koji je razvio ovaj indeks u prvoj polovini 19. veka) (2,3)

BMI se dobija tako što se težina u kilogramima podeli kvadratom visine izraženim u metrima /kg/m²/.

Klasifikacija Svetske zdravstvene organizacije iz 1997. je bazirana na udruženosti između BMI i mortaliteta i data je u tabeli 1.

Klasifikacija	BMI	Rizik za komorbiditet
Potranjenost	<18,5	mali, ali povećan za druge kliničke probleme
Normalna uhranjenost	18,5-24,99	prosečna
Prekomerna uhranjenost	≥25,00	povećana srednje povećana ozbiljna vrlo veliki
- Predgojaznost	25,00-29,99	
- Gojaznost I stepena	30,00-34,99	
- Gojaznost II stepena	35,00-39,99	
- Gojaznost III stepena	≥40	

Tabela 1

Dakle, ovom klasifikacijom Svetske zdravstvene organizacije nisu samo razdvojene normalno uhranjene od gojaznih osoba već su dodati kriterijumi za pothranjenost, pred-

gojaznost, gojaznost I, II i III stepena bez obzira na starosno doba i pol. Gojaznost se klasifikuje kao $BMI \geq 30.0 \text{ kg/m}^2$. (2,3,4)

BMI se može koristiti da odredi prevalenciju gojaznosti u populaciji i rizike udružene sa njom kao što su hiperinsulinemija, hiperlipidemija i hipertenzija, ali ne i da definiše varijacije u prirodi gojaznosti između različitih individua i populacija. Merenje debljine kožnog nabora, analiza bioelektrične impedance ili pak korišćenje sofisticiranih procedura kao Dual energy X ray absorptiometry (DEXA) može biti od koristi u potvrdi inicijalne screening klasifikacije bazirane na BMI. (2,3)

Za kliničare je neophodno da kod gojaznih osoba naprave razliku između tzv. centralnog i glutelano-femoralnog tipa. Prvi je na značaj distribucije masnog tkiva ukazao Jean Vague 1947. (5) U tu svrhu se koristi određivanje odnosa struk/kuk i merenje obima struka.

Odnos struk/kuk i obim struka

Količina abdominalnog masnog tkiva može dosta varirati unutar sličnog stepena ukupne telesne masti ili BMI.

U poslednjih 13 godina je prihvaćeno da odnos struk/kuk u muškaraca veći od 1 i 0,85 u žena ukazuje na abdominalnu gojaznost.

Skorašnja otkrića ukazuju da merenje samo struka (merenje u stojećem položaju, na sredini između donje ivice rebara i ilijačne kriste) može obezbediti praktičnu korelaciju sa nakupljanjem masti na truhu i udruženošću sa zdravljem. Obim struka je pogodna i jednostavna mera koja nije u vezi za telesnom visinom i blisko korelira sa BMI i odnosom struk/kuk, a predstavlja aproksimativni index intraabdominalnog sadržaja i ukupne telesne masti. Abdominalna gojaznost visokog rizika se definiše kao obim struka veći od 102 cm u muškaraca i 88 cm u žena, dok muške osobe sa obimom struka većim od 94cm i žene sa obimom struka većim od 80 cm imaju veći rezik za pojavu metaboličkih komplikacija.(1,2)

Klasifikovanje gojaznosti tokom detinjstva i adolescencije je komplikovano činjenicom da se telesna visina stalno povećava i kompozicija tela stalno menja, da se ove promene često javljaju u različitim vremenima i brzinama u različitim populacijama, tako da su univerzalni indeksi gojaznosti od manje važnosti. Za decu i adolescente mlađe od 20 godina preporučuje se korišćenje BMI percentila za godine starosti (BMI for age). Ukoliko je BMI for age vrednosti od 85 do 90 percentila osoba (youth) se klasifikuje kao rizik za gojaznost, a ukoliko je $BMI \geq 95$ percentila klasifikuje se kao gojaznost.(1,6)

LITERATURA

1. WHO: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation. WHO Tehnical Report Series 894, Geneva 2000, 5-15.
2. Berrios X et al. Distribution and prevalence of major risk factors of noncommunicable diseases in selected countries: the WHO Inter-Health Programme. Bulletin of the World Health Organisation, 1997, 75: 99-108.

3. Kuczmarski R, Flegal K. Criteria for definition of overweight in transition: background recommendations for United States. *Am J Clin Nutr*, 2000;72; 1074-81.
4. Taylor Mascie N, Goto R. Human Variation and Body Mass Index A Review of the Universality of BMI Cut-offs, Gender and Urban-rural Differences, and Secular Changes. *Journal of Psysiological Antropology*, 2007:109-112.
5. Vague J, Vague P, Jubelin J, Barre A. Reparation et role du tissue adipeux dans le sexe feminine. *Contacept Fertil Sex* 1991;19:1031-1036.
6. Barlow SE, Dietz WH. Obesity evaluation and treatment. Expert Committee recommendations. *Pediatrics* 1998;102; 1-11.

CIKLUS GLUKOZA-SLOBODNE MASNE KISELINE: SAVREMENI ASPEKTI

Bogdan Đuričić

Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu

Adresa autora:

Profesor dr Bogdan Đuričić,

Institut za medicinsku i kliničku biohemiju, Pasterova 2, 11000 Beograd

E-mail: bogdan.djuricic@med.bg.ac.yu

GLUCOSE-FATTY ACIDS CYCLE: CURRENT OPPINIONS

Bogdan Đuričić

Institute of medical and clinical biochemistry, Medical faculty, University of Belgrade

Author's address:

Profesor dr Bogdan Đuričić,

Institute of medical and clinical biochemistry, Pasterova 2, 11000 Belgrade

E-mail: bogdan.djuricic@med.bg.ac.yu

SAŽETAK

Ciklus glukoza-slobodne masne kiseline je sintagma kojom se opisuje davno uočena pojava da povećano prisustvo slobodnih masnih kiselina u plazmi dovodi do smanjenog korišćenja glukoze u tkivima koja zavise od insulina, pre svega u mišićima. Prvobitno objašnjenje da se radi o metaboličkoj inhibiciji zajedničkim intermedijatima razgradnje masnih kiselina i glukoze nije moglo biti potvrdeno eksperimentalnim nalazima. Pokazano je da je efekat slobodnih masnih kiselina analogan situaciji koja postoji u dijabetesu tipa 2 ili kod insulinske rezistencije. Nove studije in vivo su pokazale da se radi o smanjivanju obima transporta glukoze u tkivo jer je translokacija glukoznog transportera GLUT4 iz citosola u membranu smanjena zbog umanjene funkcije fosfoinozitol fosfat 3-kinaze (PI 3-K) koja je povezana sa IRS1. Ppo svemu sudeći, povećana količina intermedijata masnih kiselina dovodi do fosforilacije serinskih ostataka u ovim molekulima, čime se narušava njihova funkcija.

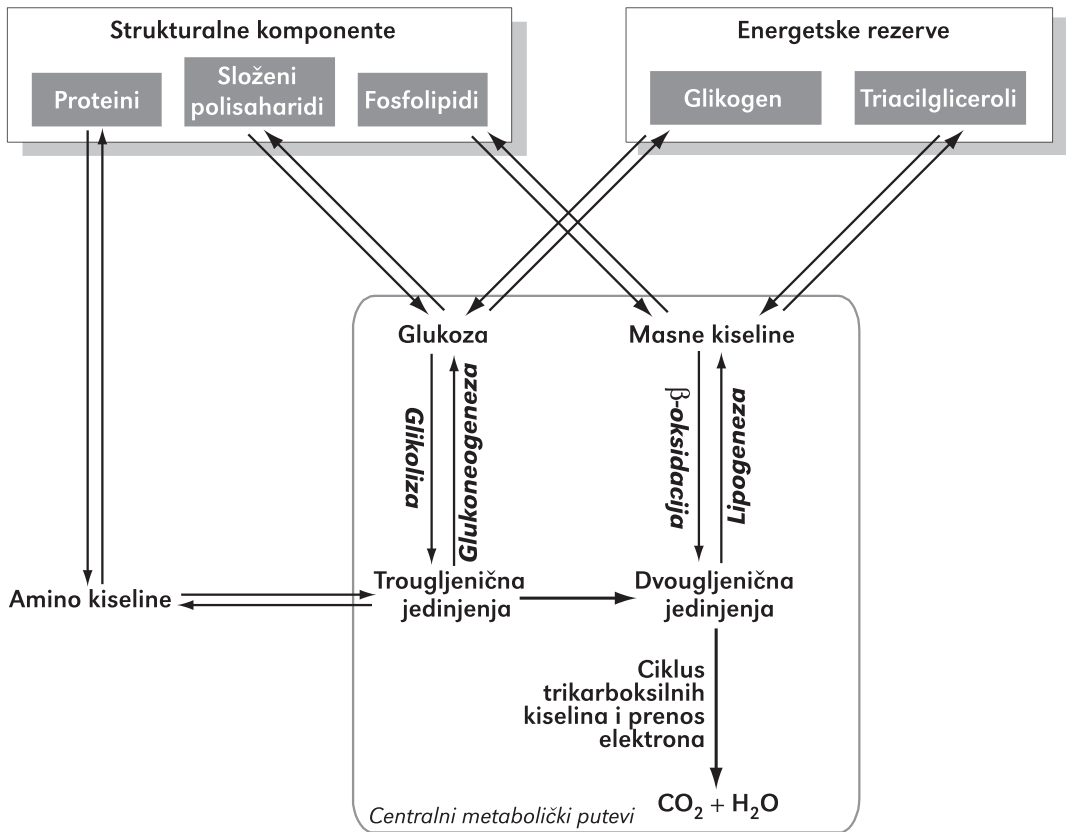
Gljučne reči: glukoza, slobodne masne kiseline, insulin, insulinski receptor

ABSTRACT

Glucose-free fatty acids cycle is a term that describes well-known phenomenon that increased plasma levels of free fatty acids results in diminished glucose utilization in insulin-sensitive tissues, e.g. muscle. Initial hypothesis that the phenomenon is a result of a metabolic cross-inhibition via common intermediates did not stand experimental tests. It has been shown that the effect of free fatty acids is analogous to the situation that is seen in type 2 diabetes and insulin resistance. Newer studies indicated that glucose transport into the tissue is affected due to the lowered recruitment of glucose transporter GLUT4 because of diminished function of a IRS1-dependent phosphoinositol phosphate 3-kinase (PI 3-K). It appears that increased intracellular concentration of free fatty acids intermediates leads to phosphorylation of serine residues in IRS1 and PI3-K, thus causing functional incapacity.

Key words: glucose, free fatty acids, insulin, insulin receptor

Uobičajeni iskaz "ugljeni hidrati i masti su osnovni izvori za dobijanje energije u organizmu u fiziološkim uslovima" u svom preciznom, biohemijskom, značenju ukazuje na to da ćelije koriste glukožu ("ugljene hidrate") i masne kiseline ("masti") čijom je oksidacijom



Slika 1. Opšti plan organizacije metabolizma. Uočiti mogućnost premeštanja molekula iz strukturalnih komponenti u energetske i obrnuto s tim da se složeniji molekuli razlažu do monomera (glukoza, masne kiseline, aminokiseline) i ti monomeri se koriste za sintezu složenijih molekula. Uočiti takođe da je moguće pretvaranje (nekih) aminokiselina u glukozu i obrnuto, glukoze u masne kiseline, ali ne i masnih kiselina u glukozu (izuzevši masne kiseline sa neparnih brojem atoma ugljenika – videti tekst).

i sledstvenim zahvatanjem oslobođene energije omogućena sinteza ATP-a, osnovnog visokoenergetskog molekula u ćeliji.

OPŠTI ASPEKTI METABOLIZMA GLUKOZE I MASNIH KISELINA

Zajednička funkcija "ćelijskog goriva" i glukoze i masnih kiselina je jedna od integrisanih funkcija molekula koji se nalaze u ćeliji – metabolizam u osnovi čine brojne interkonverzije molekula čime se obezbeđuju pojedinačne potrebe i u slučaju nebalansiranog unosa hrane (u smislu sastava) zadovoljavanje potreba za najvećim delom molekula. Na slici 1 je prikazan opšti plan metabolizma iz koga se može sagledati da je moguće iskoristiti strukturalne elemente (proteine-aminokiseline ili fosfolipide-masne kiseline) u energetske svrhe – naravno u ekstremnim okolnostima kao što je gladovanje. Sa druge strane, i molekuli za koje uobičajeno držimo da su izvori energije (glukoza, masne kiseline) su istovremeno i gradivni molekuli složenijih, strukturalnih komponenti (proteoglikani, glikoproteini, složeni lipidi).

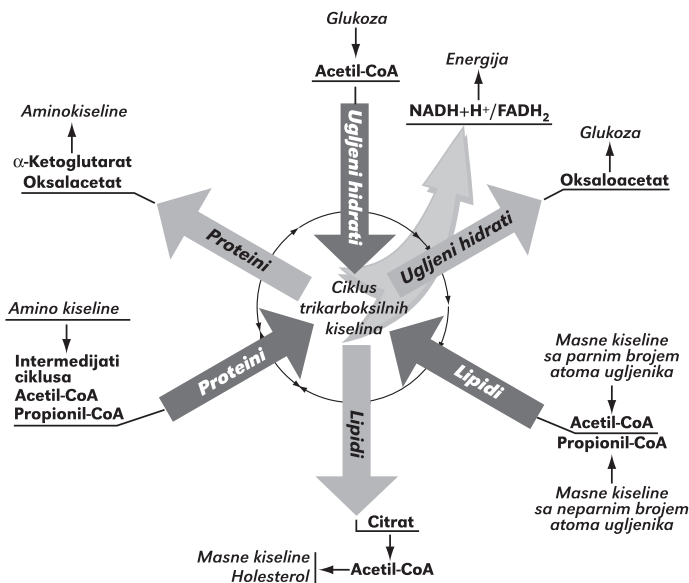
Centralno mesto u interkonverzijama molekula – pretvaranju glukoze u neesencijalne aminokiseline, korišćenje ugljeničnog skeleta aminokiselina za sintezu glukoze, sinteza masnih kiselina iz metabolita glukoze – zauzima ciklus trikarboksilnih kiselina (Krebsov ciklus, ciklus limunske kiseline). Na slici 2 prikazane su i kataboličke i anaboličke uloge ciklusa, sa molekulima koji dolaze i iz proteina i iz lipida i iz ugljenih hidrata a koji bivaju iskorišćeni za dobijanje energije ili za stvaranje drugih molekula.

Glukoza je onaj ugljeni hidrat koji se metaboliše u tkivima

Svi osnovni metabolički putevi ugljenih hidrata ili počinju ili završavaju glukozom: glukoza je onaj oblik šećera u kome se ugljeni hidrati koji su apsorbirani u crevima uključuju u metabolizam (slika 3).

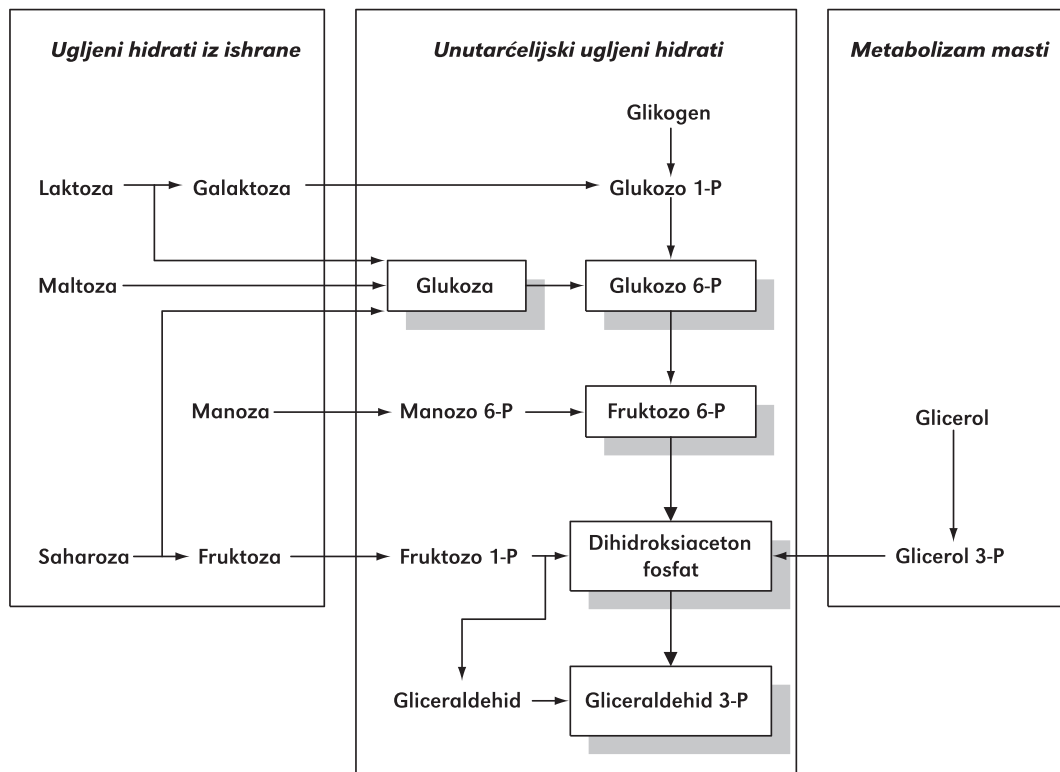
Štaviše, za nekoliko specijalizovanih tipova ćelija glukoza je jedino gorivo a za mozak je osnovni izvor energije – od 160 g glukoze koliko se dnevno troši u celom telu, mozak utroši 120 g. Važnost ovog šećera za ove specijalizovane ćelije i mozak je tolika da je osnovna uloga nekoliko tkiva – jetre u prvom redu – da obezbeđuju stalno snabdevanje glukozom.

U osnovi metabolizam glukoze je regulisan insulinom i glukagonom. Ova regulacija, prirodno, nije jednoznačna i podrazumeva simultano delovanje čitavog niza faktora, uključujući i masne kiseline (*vidi dalje*). Prva premisa odvijanja metabolizma glukoze je njen ulazak u ćeliju, koji nije moguć difuzijom jer je glukoza hidrofilan molekul – glukoza ulazi u ćeliju uz pomoć specifičnih nosača. Nosački proteini za glukozu čine porodicu od 5 nosača, GLUT 1-5. Nosači sadrže oko 500 aminokiselina i imaju 12 transmembranskih segmenata. Mesto za vezivanje glukoze se naizmenično nalazi spolja i iznutra kada se za njega veže šećer. Unošenje u ćeliju se ostvaruje konformacionom promenom unutar prenosioaca a ne obrtanjem celokupnog proteina.



Slika 2.

Uloga ciklusa trikarboksilnih kiselina u interkonverzijama molekula monomera koji potiču iz raznorodnih složenih molekula, proteina, lipida i ugljenih hidrata. Uočiti da je sinteza glukoze iz masnih kiselina moguća jedino ako je krajnji produkt oksidacije masne kiseline propionil-CoA, tj. ako je reč o masnoj kiselini sa neparnim brojem atoma ugljenika. (Masne kiseline sa neparnim brojem atoma ugljenika su veoma malo zastupljene u standardnoj ishrani.) Glukoza se može dobiti korišćenjem ugljeničnog skeleta svih glikogenih aminokiselina, uključujući i neke esencijalne aminokiseline, ali se iz glukoze sintetišu samo neesencijalne aminokiseline.



Slika 3. Centralno mesto glukoze i metabolizma glukoze u razgradnji monosaharida. Uočiti da se polisaharidi razgrađuju u crevnom lumenu (tanko crevo) i da se resorbuju i pojavljuju u cirkulaciji u obliku monosaharida. Daleko najveći deo monosaharida se u hepatocitima preobrazi u glukoze ili intermedijate glikolize već pri prvom prolasku kroz jetru. U slučaju potrebe za pojedine specijalizovane funkcije u pojedinim tkivima je moguća rekonverzija glukoze u druge monosaharide (galaktozu, manozu, fruktozu).

Uloga pojedinih članova porodice prenosilaca glukoze je različita:

- GLUT1 i GLUT3 se nalaze u gotovo svim ćelijama i obezbeđuju osnovni unos glukoze. Kako je K_M za glukoze ovih nosača oko 1 mM, to znači da se u normalnim okolnostima (koncentracija glukoze u krvi oko 5,5 mM) glukoza stalno unosi u ćeliju;
- GLUT5 se nalazi u enterocitima tankog creva i radi u tandemu sa simporterom za Na^+ i glukoze. Na luminalnoj strani se glukoza preuzima iz tankog creva simportom glukoze i Na^+ (istovremenim transportom jona i šećera, pri čemu energiju za koncentracioni transport obezbeđuje jonski gradijent), a GLUT 5 na abluminalnoj strani prenosi glukoze iz ćelije u krv;
- GLUT2 se nalazi u ćelijama jetre i β -ćelijama pankreasa. Ovaj nosač ima veoma visok K_M za glukoze, 15-20 mM. Ovo znači da je brzina unosa u ćeliju određena koncentracijom glukoze u krvi: visoka koncentracija šećera u krvi znači i visoku koncentraciju u β -ćelijama pankreasa što povećava obim lučenja insulina. Za jetru, ovakav karakter nosača znači da glukoza ulazi u hepatocite samo pri višku glukoze u cirkulaciji, kada se ovaj višak može sačuvati kao glikogen;

- GLUT4 se nalazi u mišićnim i ćelijama masnog tkiva. K_M za glukozu ovog nosača je oko 5 mM. Insulin, koji se luči pri povećanju koncentracije glukoze u cirkulaciji, povećava broj GLUT4 prenosilaca u ćelijskoj membrani – insulin povećava obim ulaska glukoze u mišićno i masno tkivo.

Iz prethodnog proizilazi da bilo koja situacija koja smanjuje efikasnost insulina – njegov nedostatak ili rezistencija receptora – onemogućava povećanje ulaska glukoze u mišićno tkivo, davno poznatu karakteristiku dijabetesa.

Masne kiseline su osnovni "gorivni materijal"

Triacilgliceroli – oblik u kome se masne kiseline čuvaju u masnom tkivu -- su veoma koncentrovan oblik čuvanja energije jer se čuvaju praktično anhidrovani (znači nerazblaženi) i imaju visok energetske prinos, 38 kJ g⁻¹. Uz to, triacilgliceroli su osmotski neaktivni i ne utiču na pH. U čoveka od 70 kg, energetske sadržaj triacilglicerola je 4×10⁵ kJ dok rezerve glikogena iznose svega 1% ove vrednosti. Svi proteini u mišićima – a oni mogu samo delimično da se iskoriste za energetske potrebe – bi dali oko 25% energije sadržane u triacilglicerolima.

Masne kiseline su osnovni izvor energije u čoveka: 30-40% dnevnog kalorijskog unosa čine masne kiseline iz fosfolipida i triacilglicerola unesenih hranom, a 60% energije u bazalnom stanju obezbeđuje oksidacija masnih kiselina (ugljeni hidrati daju oko 30%, a ostatak se dobija razgradnjom amino kiselina). Postoje razlike u obimu korišćenja masnih kiselina kao energetske izvora između raznih tkiva.

Tako, srčani mišić i skeletni mišići troše značajne količine masnih kiselina, dok mozak gotovo uopšte ne oksidiše ove molekule za energetske potrebe. Pri dugotrajnijem postu ili u gladovanju, međutim, najveći broj tkiva koristi masne kiseline ili ketonska tela kao izvor energije.

Hormoni koji regulišu metabolizam ugljenih hidrata regulišu i metabolizam masti i masnih kiselina. Najznačajniji lipolitički hormoni u čoveka su kateholamini koji deluju preko β-adrenergičkih receptora, povećavajući sintezu cAMPA uz sledstveno aktivisanje protein kinaze A i lipaze; glukagon takođe pojačava lipolizu povećanjem sinteze cAMPA. Glukokortikoidi, hormon rasta, i tiroidni hormoni olakšavaju lipolizu tako što povećavaju sintezu proteina, lipaze kontrolisane hormonima.

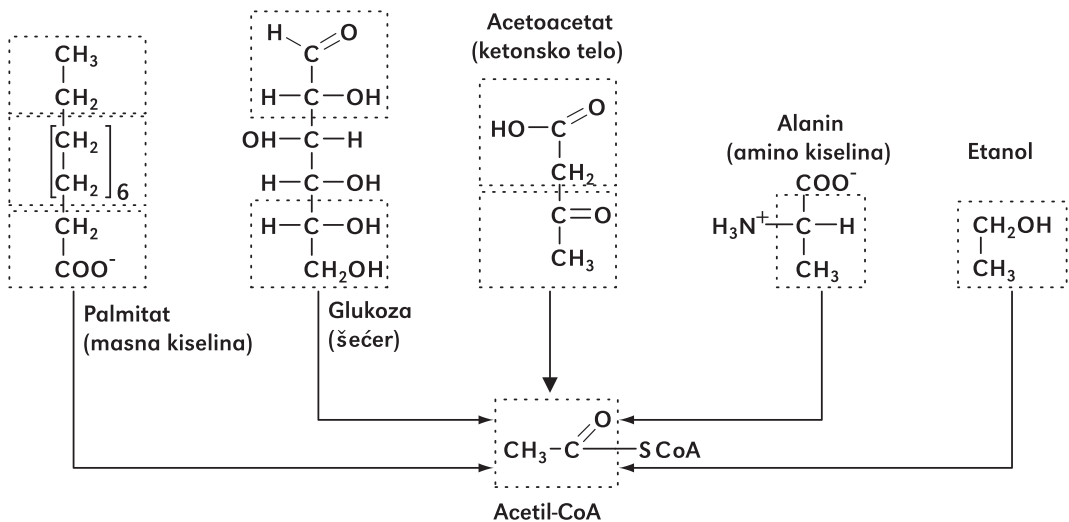
Sa druge strane, insulin deluje antagonistički u odnosu na lipolitičke hormone, smanjuje aktivnost lipaze kontrolisane hormonima bilo njenom defosforilacijom ili ubrzavanjem razgradnje cAMPA. Masno tkivo je veoma osetljivo na insulin, tako da čak i umereno povećanje koncentracije ovog hormona značajno usporava lipolizu. Ovakvim delovanjem insulina je osigurano da se triacilgliceroli sintetišu posle jela a razgrađuju u toku posta. Simpatički nervni sistem, preko kateholamina, čini da se triacilgliceroli razgrađuju u toku izlaganja hladnoći, u stresu i pri fizičkom naporu.

Masne kiseline oslobođene delovanjem lipaza u masnom tkivu pojavljuju se u cirkulaciji kao "slobodne masne kiseline", nekovalentno vezane za albumine plazme; ova veza se lako raskida i masne kiseline mogu da uđu u tkivo. Količina masnih kiselina u plazmi je mala

posle obroka bogatog ugljenim hidratima, a posle nekoliko dana gladovanja raste čak i do pet puta.

Jetra sintetise značajne količine masnih kiselina u okolnostima kada postoji višak ugljenih hidrata a time i acetyl-CoA. Za razliku od masnih kiselina iz masnog tkiva, ove masne kiseline se ne pojavljuju kao slobodne u serumu, već se kao triacilgliceroli prenose kroz cirkulaciju kao sastavni deo lipoproteina veoma male gustine (VLDL).

U okolnostima kada postoji povećani unos ugljenih hidrata povećano je i lučenje insulina koji stimuliše defosforilaciju piruvat dehidrogenaze, čime se ova prevodi u aktivni oblik. Uz to, povišen odnos insulin glukagon povećava sintezu malatnog enzima i citrat liaze, što sve zajedno povećava kapacitet ćelije za sintezu masnih kiselina. U čoveka se daleko najveći deo masnih kiselina sintetise u jetri; značajna lipogeneza se odvija i u mlečnoj žlezdi u toku laktacije.



Slika 4. Poreklo acetil grupe u acetyl-CoA. Uočiti da se svi molekuli koji mogu da posluže za dobijanje energije razgrađuju do acetilne dvouglenične jedinice koja je u obliku acetyl-CoA supstrat za prvu reakciju ciklusa trikarboksilnih kiselina, reakciju koju katališe citrat sintaza, a nastaje citrat.

CIKLUS GLUKOZA-MASNE KISELINE

Činjenica da i glukoza i masne kiseline mogu da budu izvor energije za ćeliju navodi na razmatranje o tome kako je metabolizam regulisan u situacijama kada se pojavljuje višak jednog ili drugog tipa molekula, tj. šta se troši kao prioritarno "ćelijsko gorivo" (naravno, razmatranja se odnose na ona tkiva koja koriste i jedan i drugi tip molekula, u prvom redu mišićno tkivo). Ovo je od posebnog značaja u okolnostima kada postoji povećan kalorijski unos koji je najčešće i nebalansiran, bilo da se radi o prevelikoj količini ugljenih hidrata ili prevelikoj količini masti.

Unazad 45 godina je poznato da povećana količina slobodnih masnih kiselina u cirkulaciji smanjuje potrošnju glukoze u skeletnim mišićima i u srcu (1). Hipoteza kojom je objašnjen ovaj eksperimentalni nalaz je u osnovi polazila od toga da i masne kiseline

i glukoza pri oksidativnoj razgradnji daju acetil-CoA. (Acetil-CoA – njegova acetilna komponenta – je dvouglednični produkt svih onih molekula čijom se oksidacijom u ciklusu trikarboksilnih kiselina dobija energija; slika 4.)

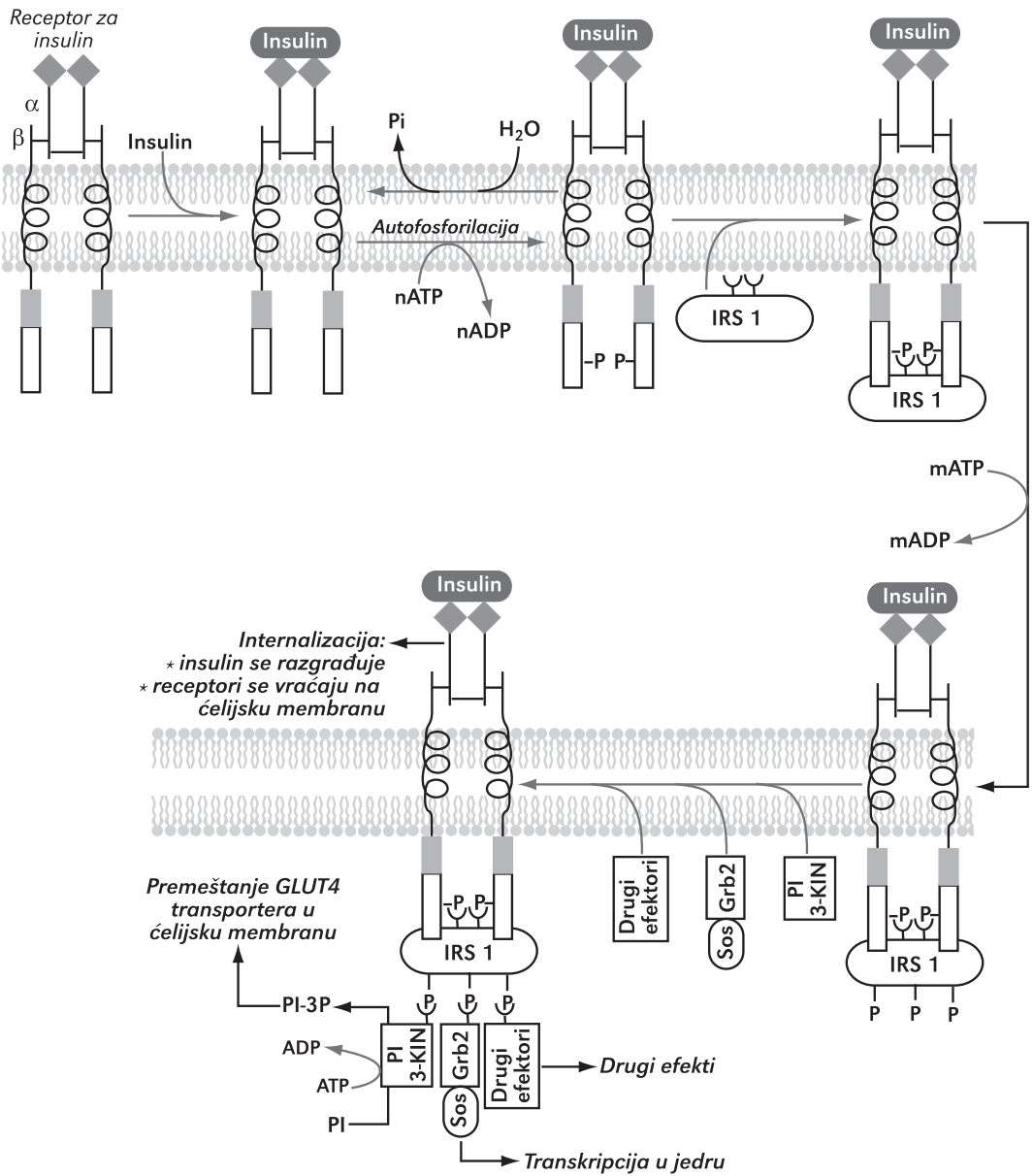
Hipoteza je da povećana količina slobodnih masnih kiselina, koje slobodnom difuzijom ulaze u ćeliju (ali transportom zavisnim od karnitina u mitohondrije u kojima se odvija beta-oksidacija), biva oksidovana što dovodi po povećanja koncentracije acetil-CoA, citrata i NADH. Ovi molekuli su snažni alosterički modifikatori (inhibitori) piruvat dehidrogenaze (enzima koji prevodi piruvat u acetil-CoA) i fosfofruktokinaze (ključni enzim glikolize). Oba ova efekta dovode do usporavanja glikolize, nagomilavanja glukoze-6P koji pak inhibira heksokinazu, te se smanjuje ulazak glukoze u ćeliju. U osnovi je, dakle, ideja da glukoza i masne kiseline kompetuju za oksidativni metabolizam u mitohondrijama – ciklus glukoze i masnih kiselina. Ovaj mehanizam bi podrazumevao i recipročan odnos efekata povišenih koncentracija glukoze i masnih kiselina.

Iako je u mnogim eksperimentima fenomenološki potvrđen nalaz Randla i saradnika (1), hipoteza koja je navedena nije mogla da objasni sve nalaze, te su isticali i drugi faktori kao što su promene u proteinima koji vezuju masne kiseline (2,3). Danas se smatra da slobodne masne kiseline imaju funkciju i signalnih molekula preko familije G-proteina (GPR protein) te da preko npr. GPR40 regulišu lučenje insulina iz pankrease (*za reviju videti ref. 4*)

Studije na ljudima su, međutim, pokazale da postoje i drugi, možda i značajniji mehanizmi koji su uključeni u efekte povećane količine slobodnih masnih kiselina na preuzimanje glukoze u mišiće. Pokazano je da porast slobodnih masnih kiselina u plazmi za 1,5 do 26 puta dovodi do smanjivanja uklanjanja glukoze koje zavisi od insulina za vrednosti između 0 i 55%, a da je oksidacija glukoze između 11 i 100% (5). Međutim, u drugim studijama je pokazano da je smanjenje metabolizma glukoze bilo u većoj meri u neoksidativnom u odnosu na oksidativni deo (6). Takođe, studije nisu pokazale efekat promena koncentracije slobodnih masnih kiselina u plazmi na unutarćelijski citrat, aktivnost heksokinaze, aktivnost fosfofruktokinaze i koncentraciju glukoze-6P u ćeliji (*7; za reviju videti ref. 8*). U osnovi, metaboličke promene u ovim okolnostima su identične onima koje se nalaze u skeletnim mišićima kod osoba sa tipom 2 dijabetesa i kod onih rezistentnih na insulin (9, 10). Ovi rezultati su ukazali na mogućnost da je promena funkcije receptora za insulin osnovni faktor u smanjivanju potrošnje glukoze pod dejstvom povećanih količina slobodnih masnih kiselina.

Smanjivanje uklanjanja glukoze iz plazme koje zavisi od insulina i smanjivanje signalnog efekta insulina zavisi od količine slobodnih masnih kiselina – dozno je zavisno (11), pri čemu je 60-70% efekta slobodnih masnih kiselina u plazmi bilo nađeno unutar fiziološkog raspona, tj. pri koncentracijama koje se nalaze u dijabetesu tipa 2.

Nađeno smanjenje transporta glukoze u ćeliju može – teorijski – da bude posledica bilo direktnog dejstva slobodnih masnih kiselina na GLUT4 transporter ili na sekvencu kojom insulin vrši translokaciju GLUT4 transportera iz citosola u membranu (slika 5). Studije su pokazale da se radi o drugom slučaju, efektu na translokaciju GLUT4 (12, 13).



Slika 5. Sekvenca događanja pri vezivanju insulina za njegov receptor. Uočiti da se fosforilacija IRS1 odvija pošto se IRS1 veže za autofosforilisani insulinski receptor, a da se PI3 KIN veže za fosforilisani IRS1 i vrši premeštanje GLUT4 u membranu.

Autofosforilacija samog receptora za insulin nije bila izmenjena pri visokim koncentracijama slobodnih masnih kiselina (14). Sa druge strane, značajno je smanjena fosfatidil inozitol 3-kinazna aktivnost (PI 3-kinaza; 12) koja je ključna za translokaciju GLUT4 (slika 5). Smanjenje aktivnosti PI 3-kinaze je moguća posledica aktivacije protein kinaze C (PKC; 13), koja je pak aktivisana povećanjem količine acil-CoA u ćelijama zbog povećanja količine

slobodnih masnih kiselina u plazmi. PKC sa svoje strane stimuliše I κ B- α /NF- κ B sistem koji fosforiliše serinske hidroksilne grupe na insulinskom receptoru i njegovim supstratima, čime se inhibiše aktivnost IRS1-udružene PI 3-kinaze i time translokacija GLUT4. I samo nagomilavanje metabolita tipa masnokiselinskih-CoA (diacilgliceroli, ceramidi) direktno ometa prenos insulinskog signala (15,16).

Pored ovog efekta na same mišićne ćelije, slobodne masne kiseline menjaju i odgovor vaskularnog tkiva na insulin, smanjujući "nutritivni prook" kroz kapilare (17), što doprinosi smanjenom ulasku glukoze u mišićima.

ZAKLJUČAK

Nesporan efekat povećane koncentracije slobodnih masnih kiselina na smanjenje potrošnje glukoze u tkivima je po svemu sudeći posledica neodgovarajuće fosforilacije receptora za insulin i njegovih supstrata. Pored fiziološkog značaja ovog mehanizma regulacije u metabolizmu, analogija sa situacijom u dijabetesu tipa 2 i u insulinskoj rezistenciji ukazuje na moguću patofiziološku ulogu i vezu trajno povećane količine slobodnih masnih kiselina (npr. gojaznost) sa genezom dijabetesa tipa 2.

LITERATURA

1. Randle P, Garland P, Hales C and Newsholme E. The glucose fatty-acid cycle. Its role in insulin sensitivity and the metabolic disturbances of diabetes mellitus. *Lancet* 1963 i:785–789.
2. Peeters RA and Veerkamp JH. Does fatty acid-binding protein play a role in fatty acid transport? *Molecular and Cellular Biochemistry* 1989 88:45–49.
3. Hotamisligil GS, Johnson RS, Distel RJ, Ellis REP and Spiegelman BM. Uncoupling of obesity from insulin resistance through a targeted mutation in aP2, the adipocyte fatty acid binding protein. *Science* 1996 274:1377–1379.
4. Gromada J. The free fatty acid receptor GPR40 generates excitement in pancreatic cells. *Endocrinology* 2006 147:672–673.
5. Vaag A, Skott P, Damsbo P, Gall MA, Richter EA, and Beck-Nielsen H. Effect of the antilipolytic nicotinic acid analogue acipimox on whole body and skeletal muscle glucose metabolism in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1991 88:1282-1290.
6. Kelley DE and Mandarino LJ. Fuel selection in human skeletal muscle in insulin resistance: a reexamination. *Diabetes* 2000 49: 677-683.
7. Krebs M, Krssak M, Nowotny P, Weghuber D, Gruber S, Mlynarik V, et al. Free Fatty Acids Inhibit the Glucose-Stimulated Increase of Intramuscular Glucose-6-Phosphate Concentration in Humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2001 86:2153–2160.
8. Roden M. How free fatty acids inhibit glucose utilization in human skeletal muscle. *News Physiol Sci* 2004 19: 92-96.
9. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 200 106:171-176

10. Roden M. Non-invasive studies of glycogen metabolism in human skeletal muscle using nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001 4:261-266.
11. Belfort R, Mandarino L, Kashyap S, Wirfel K, Pratipanawatr T, Berria R et al. Dose-response effect of elevated plasma free fatty acid on insulin signaling. *Diabetes* 2005 54:1640–1648.
12. Dresner A, Laurent D, Marcucci M, Griffin ME, Dufour S, Cline GW et al. Effects of free fatty acids on glucose transport and IRS-1–associated phosphatidylinositol 3-kinase activity. *J. Clin. Invest.* 1999 103:253–259
13. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, and Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I κ B- α . *Diabetes* 2002 51:2005-2011.
14. Gumbiner, B., Mucha, J.F., Lindstrom, J.E., Reghi, I., and Livingston, J.N. Differential effects of acute hypertriglyceridemia on insulin action and insulin receptor autophosphorylation. *Am. J. Physiol.* 1996 270:E424–E429.
15. Chavez JA and Summers SA. Characterizing the effects of saturated fatty acids on insulin signaling and ceramide and diacylglycerol accumulation in 3T3–L1 adipocytes and C2C12 myotubes. *Arch Biochem Biophys* 2003 419: 101–109.
16. Lee JS, Pinnamaneni SK, Eo SJ, Cho IH, Pyo JH, Kim CK et al. Saturated, but not n-6 polyunsaturated, fatty acids induce insulin resistance: role of intramuscular accumulation of lipid metabolites. *J Appl Physiol* 2006 100:1467-1474.
17. Clerk LH, Rattigan S, and Clark MG. Lipid infusion impairs physiologic insulin-mediated capillary recruitment and muscle glucose uptake in vivo. *Diabetes* 2002 51:1138–1145.

MORFOGENEZA ADIPOCITA

Vladimir Bumbaširević

Institut za histologiju i embriologiju „Aleksandar Đ Kostić”, Medicinski fakultet Univerzitet u Beogradu

Adresa autora:

Prof. dr Vladimir Bumbaširević,

Institut za histologiju i embriologiju, Višegradska 26, 11000 Beograd

E-mail: v.bumbasirevic@med.bg.ac.yu

ADIPOCYTE MORPHOGENESIS

Vladimir Bumbaširević

Institute of histology and embriology „Aleksandar Đ. Kostić”, Medical faculty, University of Belgrade

Author's address:

Prof. dr Vladimir Bumbaširević,

Institute of histology and embriology, Višegradska 26, 11000 Beograd

E-mail: v.bumbasirevic@med.bg.ac.yu

SAŽETAK

Masno tkivo je specijalizovano vezivno tkivo koje se ispoljava u dva oblika: belo (unilokularno) i mrko (multilokularno) masno tkivo. Osnovna uloga belog masnog tkiva je skladištenje energije, dok je mrkog masnog tkiva termogeneza. Između dva jasno izdvojena perioda rasta masnog tkiva, prvog koji se odvija tokom intrauterinog razvoja do 18. meseca života i drugog koji se javlja tokom puberteta, masno tkivo poseduje značajan potencijal za uvećanje volumena tokom života. Iako se dugo mislilo da uvećanje masnog tkiva predstavlja pre svega posledicu hipertrofije adipocita, otkriće preadipocita u masnom tkivu odraslih osoba i zapažanje umiranja adipocita putem apoptoze, kao i sposobnosti za dediferencijaciju, značajno je izmenilo današnji pogled na biologiju zrelih adipocita.

Cljučne reči: masno tkivo, adipociti, adipogeneza, morfogeneza

ABSTRACT

The adipose tissue is a specialized connective tissue found in two forms: white (unilocular) and brown (multilocular). While white adipose tissue mainly serves as depot of energy, brown is involved in thermogenesis. Between the two separate periods of growth, the first occurring during intrauterine development up to 18 months of life, and the second during puberty, the adipose tissue possess significant potential for the volume enlargement. Although it was previously thought that the enlargement of the adipose tissue is only a consequence of adipocyte hypertrophy, the discovery of preadipocytes in adipose tissue of adults, as well as, the detection of the ability of adipocytes to die by apoptosis and to dedifferentiate, has changed our knowledge of the mature adipocyte biology.

Key words: adipose tissue, adipocytes, adipogenesis, morphogenesis

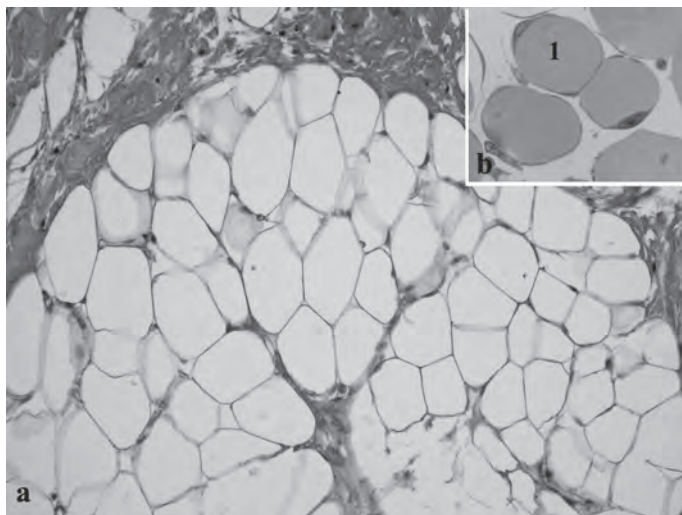
UVOD

Masno tkivo je specijalizovano vezivno tkivo koje se ispoljava u dva oblika: belo (unilokularno) i mrko (multilokularno) masno tkivo. Osnovna uloga belog masnog tkiva je skladištenje energije, dok je mrkog masnog tkiva termogeneza. Takođe, na osnovu anatomske lokalizacije, metaboličkih, endokrinih, paraktrinih i autokrinih svojstava, masno tkivo se može podeliti u dve osnovne celine i to na: subkutano i visceralno masno tkivo (1, 2). Subkutano

masno tkivo, koje čini 80% ukupnog masnog tkiva, dalje se deli na dva sloja, površinsko i duboko subkutano masno tkivo, dok visceralno masno tkivo čine intraperitonealno i retroperitonealno. Intraperitonealno se najvećim delom sastoji iz omentalnog i mezenteričnog dela (2). Pored navedenog, masno tkivo se u manjoj meri može naći oko različitih organa, kao što su srce, bubrezi, genitalni organi, zatim u vidu retroorbitalnog i bukalnog masnog tkiva.

Belo masno tkivo

Belo ili unilokularno masno tkivo je najčešće bledo žućkaste boje i sastoji se iz grupisanih ćelija, adipocita, koji formiraju režnjiće masnog tkiva nepotpuno razdvojene vezivnim pregradama (Sl. 1). Adipociti su krupne ćelije sferičnog oblika dijametra od 50–150

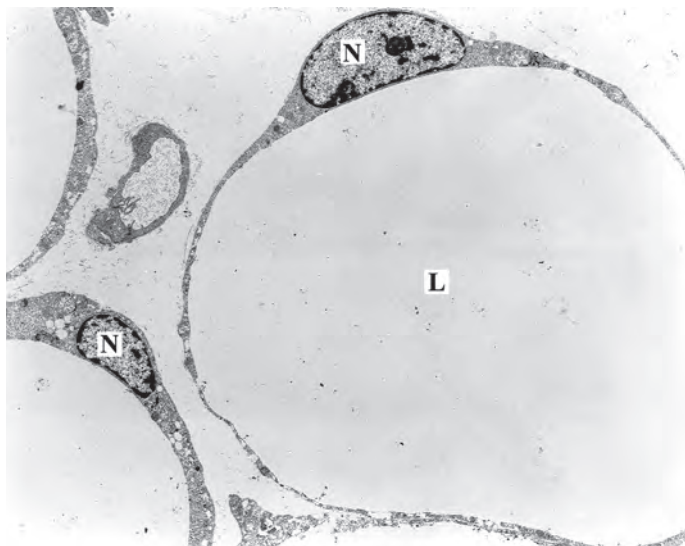


Slika 1.

Svetlosno-mikroskopski izgled režnjića belog masnog tkiva (a).

b. izgled pojedinačnih adipocita na većem uvećanju gde se zapaža dominantnost lipidne kapljice (1) u citoplazmi adipocita, dok su jedro i citoplazma potisnuti na periferiju.

µm. U režnjićima masnog tkiva imaju najčešće poligonalan oblik zbog zgusnutog rasporeda ćelija. Najveći, centralni deo ćelije zauzima masna kap, dok se na periferiji ćelije nalazi tanak sloj citoplazme sa jedrom i organelama (Sl. 1 i 2). Masna kap, u kojoj su najvećim delom zastupljeni trigliceridi, nije ograničena membranom, a od ostatka citoplazme je odvajaju grupisani intermedijerni (vimentinski) filamenta. Od organela u uskom sloju citoplazme sreću se pre svega cisterne glatkog endoplazminog retikuluma i mitohondrije. Na histološkim preparatima lipidne kapi najčešće nisu očuvane, jer se tokom rutinske obrade tkiva one razlažu u organskim rastvaračima (ksilol), tako da se umesto masnih kapi vide prazni prostori. Zbog uklanjanja masnih kapi, najčešće dolazi i do pucanja ostatka citoplazme ćelije. Svaka ćelija je okružena bazalnom laminom, koja se u ovom slučaju često naziva eksterna lamina. Pored toga, između ćelija se nalazi fina mreža retikularnih vlakana (kolagen tipa III), koja povezuje pojedinačne adipocite. Oko ćelija se nalazi razvijena mreža noradrenergičkih nervnih vlakana i kapilara. Pored toga, uz adipocite nalaze se i fibroblasti, mastociti, makrofagi i preadipociti (prekursorke ćelije adipocita). Tako, samo jednu trećinu masnog tkiva čine zreli adipociti, dok vezivno tkivo i druge ćelije, uključujući preadipocite (3).



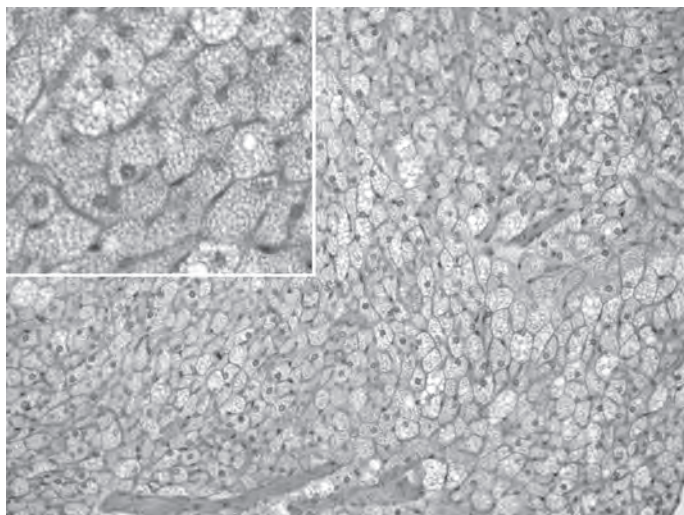
Slika 2.
Elektronska fotomikrografija adipocita. N – nukleus; L – lipidna kap.

Tradicionalno se uloga masnog tkiva posmatrala isključivo u skladištenju energije, ali se danas zna da ona uključuje značajnu endokrinu i verovatno imunsku funkciju (4, 5). Masno tkivo je aktivan sekretorni organ, u kome se sintetišu i luče u cirkulaciju brojni molekuli uključujući leptin, adiponektin, rezistin, visfatin i mnogi drugi. Ovi sekretorni proteini, nazvani „adipocitokini“, imaju brojne fiziološke efekte na različite organe, kao što su mozak, kosti, reproduktivni organi, jetra, skeletni mišići, imunске ćelije i krvni sudovi. Neki od njih (leptin i adiponektin) imaju značajnu ulogu u regulaciji ukupne mase masnog tkiva i unosa hrane, ali učestvuju i u nastanku gojaznosti, metaboličkog sindroma i razvoj dijabetesa (4, 5).

Mrko masno tkivo

Mrko ili multilokularno masno tkivo sreće se tokom fetusnog razvoja i u prvim godinama posle rođenja, a vremenom se najvećim delom transformiše u unilokularno masno tkivo. Kod novorođenčadi, sreće se u predelu vrata, u interskapularnom regionu, u aksilama, oko velikih krvnih sudova, traheje, ezofagusa, pankreasa i bubrega (1, 6). Ovo masno tkivo posebno je zastupljeno kod hibernirajućih životinja.

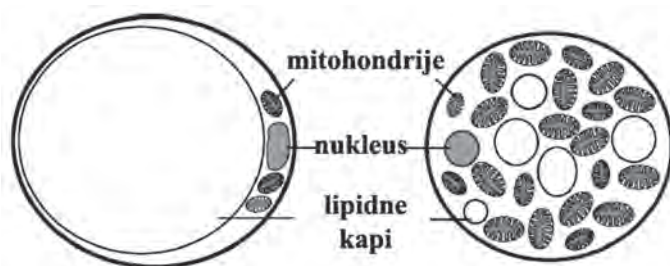
Naziv mrko masno tkivo dolazi zbog boje koju ima, a koja nastaje zbog prisustva velikog broja mitohondrija u adipocitima i brojnih kapilara oko njih, s obzirom da je mrko masno tkivo bogatije vaskularizovano od belog. Naziv multilokularno, označava prisustvo većeg broja masnih kapljica u citoplazmi adipocita. Adipociti mrkog masnog tkiva imaju uglavnom centralno lokalizovano jedro sferičnog oblika, dok u citoplazmi dominiraju brojne masne kapi i mitohondrije (Sl. 3 i 4). Glavna uloga ovog tkiva je u termoregulaciji. Naime, velika zastupljenost termogenina (UCP-1, proteina razdvajanja) u unutrašnjoj membrani mitohondrija, koji omogućava povratak protona (H^+) iz intermembranskog prostora direkto u matriks, zaobilazeći ATP sintazu. Tako se umesto stvaranja molekula ATP-a, proizvodi toplota.



Slika 3.
Svetlosno-mikroskopski izgled reznjica mrkog masnog tkiva. Zapaža se centralno postavljeno jedro i citoplazma ispunjena brojnim masnim kapljicama.

Aktivnost UCP-1 kao odgovor na adrenergičnu signalizaciju putem simpatičkog nervnog sistema povećava se kod glodara, hibernirajućih životinja i novorođene dece kada se pojavljuje potreba za povećanom toplotom, kao što je izlaganje hladnoći. Dugotrajno izlaganje hladnoći započinje proces aklimatizacije putem termogeneze u mrkom masnom tkivu, koje se ogleda u hiperplastičnom i hipertrofičnom rastu mrkih adipocita kao i izraženoj mitohondriogenezi i selektivnom povećanju UCP-1 proteina u njima (7, 8).

Kao što je napomenuto, mrko masno tkivo zastupljeno kod novorođenčadi se vremenom transformiše u belo. Međutim, u specifičnim uslovima, izalaganjem hladnoći ili farmakološkim tretmanom, belo masno tkivo može da se transformiše u mrko, ne samo kod različitih eksperimentalnih životinja, već i kod čoveka (9). Tako, povećanje mrkog masnog tkiva zapaženo je kod radnika u hladnim uslovima na severu Evrope, kao i kod osoba sa feohromocitomom (9).



Slika 4.
Shematski prikaz belog (levo) i mrkog (desno) adipocita. Dok u belom adipocitu dominira masna kap koja potiskuje jedro i citoplazmu na periferiju, dotle u mrkom adipocitu u citoplazmi dominiraju mitohondrije i male lipidne kapljice.

Iako je prisustvo mrkog masnog značajno smanjeno kod odraslih osoba, pojedinačni mrki adipociti se sreću između belih adipocita što je pokazano brojnim histološkim studijama uključujući detekciju UCP1 proteina ili odgovarajuće informacione RNK (6). Tako je pokazano da se u proseku jedan mrki adipocit sreće na svakih 100-200 adipocita u visceralnom masnom tkivu (10). Ova zapažanja ukazuju na mogući fiziološki značaj mrkih

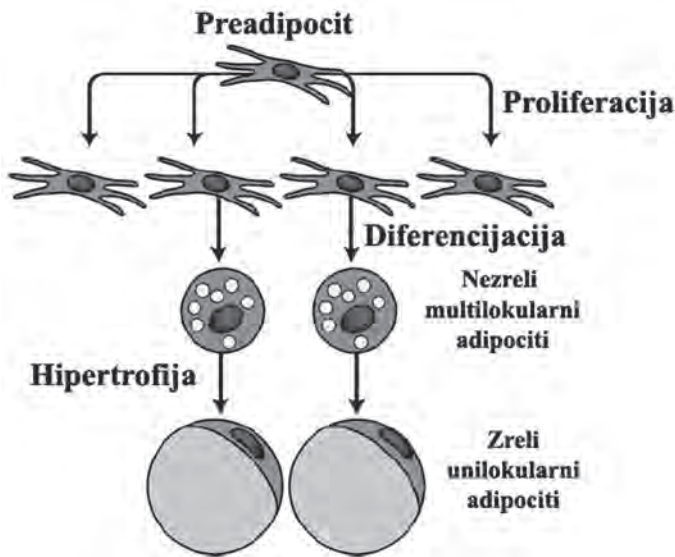
adipocita i kod odraslih osoba, kao i njihovu ulogu u kontroli količine masnog tkiva i razvoju gojaznosti (7, 11).

Adipogeneza

Razviće masnog tkiva započinje veoma rano, još tokom embrionalnog stadijuma razvića (već u 6. nedelji), ali se adipogeneza pre svega odvija u toku poslednjeg trimestra gestacije i tokom prvih 18 meseci posle rođenja (12). Specifičnost razvoja masnog tkiva ogleda se u činjenici da se odvija istovremeno na multiplim lokacijama u telu, najpre u vidu malih deopoa, od kojih se neki postepeno stapaju stvarajući veće kolekcije (13). Najveći deo masnog tkiva razvija se na mestima rastresitog vezivnog tkiva, kao što je podkožni sloj između dermisa i mišića, međutim ono se razvija i na mnogim drugim mestima, oko srca, bugrega i drugih organa.

Preadipociti nastaju od multipotentnih mezemhinskih matičnih ćelija mezodermalnog porekla koje mogu da se diferentuju u čitav niz različitih ćelija, uključujući prekuzore ćelija hrskavice, kosti i mišića (1, 14). Nedovoljno rasvetljenim procesom determinacije, od multipotentnih mezenhinskih matičnih ćelija nastaju preadipociti, koji po morfološkim karakteristikama podsećaju na fibroblaste. To su vretenaste ćelije sa više citoplazmatskih produžetaka i citoplazmom bogatom granulisanim endoplazminim retikulumom. Posle započinjanja procesa diferencijacije dejstvom čitavog niza faktora, prekuzori adipocita ekspimiraju veći broj transkripcionih faktora, transkripcionih koaktivatora i proteina ćelijskog ciklusa koji doprinose regulaciji sledećih koraka u procesu diferencijacije. Diferencijacija adipocita je koordinisano regulisana putem nekoliko transkripcionih faktora. C/EBP β , C/EBP δ i ADD-1/SREBP-1 su aktivni tokom rane faze diferencijacije kada indukuju povećanu ekspresiju i aktivnost aktivisanog receptora- γ peroksizomnog proliferatora (PPAR γ), glavnog koordinatora procesa diferencijacije adipocita (15, 16). Aktivni PPAR γ indukuje izlazak ćelija iz ćelijskog ciklusa, kao i ekspresiju specifičnih adipocitnih gena, uključujući insulinski receptor i GLUT4 glukozni transporter (17). Prestanak proliferacije, odnosno ulazak u GO fazu ćelijskog ciklusa predstavlja ključni korak u terminalnoj diferencijaciji, kada adipociti značajno povećavaju sposobnost lipogeneze. C/EBP α , čija se ekspresija zapaža u kasnim stadijumima diferencijacije deluje zajedno sa PPAR γ u indukciji dodatnih ciljnih gena i omogućava održavanje visoko nivoa PPAR γ u zrelim adipocitima (16). Međutim, nije moguće odrediti precizan stadijum na kome se adipociti mogu smatrati terminalno diferentovani, s obzirom da i ćelije koje sadrže veću količinu lipida još uvek mogu da se dele (18).

U toku procesa diferencijacije preadipoctia u adipocite, lipidi se akumuliraju u citoplazmi, prvo u vidu malih kapljica, čiji se broj i veličina postepeno povećavaju, i koje se na kraju spajaju u jedinstvenu masnu kap (Sl. 5). Količina granulisanog endoplazminog retikuluma se postepeno smanjuje tokom procesa diferencijacije, čija uloga se ogleda prvenstveno u sintezi lipoprotein lipaze koju nezreli adipociti sekretuju. Tokom čitavog procesa diferencijacije, dolazi do značajne promene ćelijskog oblika, od zvezdastog ka sfernom. Ove promene oblika nastaju usled značajnih promena nivoa ekspresije i vrste



Slika 5. Shematski prikaz diferencijacije adipocita u adipocite.

citostelelnih i komponenti vanćelijskog matriksa, kao što su aktin, tubulin, fibronektin i kolagen. Preadipociti sekretuju različite komponente vanćelijskog matriksa, ali i enzime koji ih razgrađuju. Vanćelijski matriks, ne samo da daje strukturnu potporu, već preko membranskih receptora utiče međućelijsku interakciju, kao i na interakciju između ćelija i matriksa. Modulacija komponenti vanćelijskog matriksa tokom adipogeneze utiče na citostelelni rearanžman i promenu ćelijskih komponenti neophodnih za promenu oblika (19).

Na sam proces adipogeneze utiče čitav niz hormona, citokina i faktora rasta koji modulišu proliferaciju preadipocita i njihovu diferencijaciju u adipocite. Generalno, faktori rasta, kao što su trombocitni faktor rasta i epidermalni faktor rasta, stimulišu proliferaciju i inhibiraju diferencijaciju, dok hormoni, uključujući hormon rasta, glukokortikoide i insulin indukuju mehanizme koji vode ćeliju ka terminalnoj diferencijaciji (20).

Dinamika broja i veličine adipocita

Između dva jasno izdvojena perioda rasta masnog tkiva, prvog koji se odvija tokom intrauterinog razvoja do 18. meseca života i drugog koji se javlja tokom puberteta, masno tkivo poseduje značajan potencijal za uvećanje volumena (21). Masno tkivo normalno uhranjenih muškaraca čini od 9-18% telesne mase, odnosno 14-28% kod žena. Ukupni volumen masnog tkiva može da se uveća i do četiri puta kod ekstremno gojaznih osoba čineći tako čak 50-70% ukupne telesne mase (18, 22).

Ukupna količina masnog tkiva predstavlja rezultat balansa između energetskeg unosa i potrošnje, uključujući nivo bazalnog metabolizma. U masnom tkivu se odvija kontinuirana razmena triglicerida, tako da ukupna količina triglicerida odražava balans između lipolize i lipogeneze, što je najvećim delom pod hormonalnim uticajem insulina, kortikosteroidnih hormona i kateholamina (23). S druge strane, broj adipocita odražava balans između ćelijske

akumulacije (usled proliferacije preadipocita i njihove diferencijacije) i ćelijske delecije putem apoptoze (18). Iako se dugo mislilo da uvećanje masnog tkiva predstavlja pre svega posledicu hipertrofije adipocita, otkrićem preadipocita u masnom tkivu odraslih osoba i zapažanjem umiranja adipocita putem apoptoze značajno je izmenilo tradicionalno shvatanje da se samo u toku ograničenog perioda života odvija proces adipogeneze (24, 25).

Iako je veličina adipocita veća kod gojaznih osoba u poređenju sa mršavim, povećanje ćelijskog volumena ne može da objasni ukupnu razliku u veličini masnog tkiva (26). Povećanje broja adipocita čini dodatni mehanizam za uvećanje ukupne mase masnog tkiva kod gojaznih osoba. Dok je manje izražena gojaznost obično posledica hipertrofije adipocita, veća gojaznost ili gojaznost koja se javlja u detinjstvu nastaje i hipertrofijom i hiperplazijom (povećanjem broja) adipocita (27). Tako se, tokom povećanja telesne mase, prvo zapaža uvećanje volumena adipocita, odnosno njihove hipertrofije, sve dok se ne postigne „kritična” veličina, kada započinje razvoj novih adipocita. Maksimalni (kritični) ćelijski volumen je genetski determinisan i regionalno specifičan (28).

Otkrićem adipocitnih prekursora (preadipocita) i adipocitne proliferacije u odraslih osoba ukazuje se adipogeneza može odvijati tokom čitavog života (27, 29). Ovaj proces se odvija kako u sklopu normalne obnove ćelija (iako veoma ograničene kod ljudi), tako i kao odgovor na povećane zahteve za uvećanjem lipidnih depoa u situaciji kada kalorijski unos prevaziđe kalorijske potrebe (18). Pored toga što je davno poznato da se proliferacija adipocita odvija tokom čitavog života odraslih pacova na visoko-kalorijskoj dijeti (30), nalaz da izolovani preadipociti iz masnog tkiva starijih osoba mogu da se *in vitro* diferencijuju u zrele adipocite, pruža dodatnu potvrdu adipogenog kapaciteta tokom čitavog života (31).

Kao što je već napomenuto, ukupan broj adipocita odražava balans između replikacije/diferencijacije adipocita i smanjenja broja adipocita, bilo putem ćelijske smrti (apoptoze) ili procesom dediferencijacije (18, 27). Analiza masnog tkiva osoba koje su značajno mršavile, pokazala je, ne samo smanjenje veličine, već i broja adipocita (32). Ova istraživanja ukazala su na činjenicu smanjenja broja adipocita *in vivo*, što je bilo suprotno ranijem shvatanju da je proces adipogeneze ireverzibilan. Pokazano je da se smanjenje broja adipocita može da odvija putem dva procesa, apoptozom i dediferencijacijom. Dediferencijacija je proces u kome terminalno diferentovani adipociti mogu da se preobrate u morfološki i biohemijski slabije diferentovane prekursorske ćelije (33). Interesantna je činjenica da adipociti gojaznih osoba ispoljavaju relativnu rezistenciju na proces dediferencijacije *in vitro*, ukazujući na veću sposobnost ovih ćelija da se zadrže u diferentovanom stanju (34).

S druge strane, pokazano je da različiti agensi mogu da indukuju apoptozu adipocita *in vitro*, uključujući i leptin (25, 35). Apoptoza adipocita otkrivena je kod ljudi u različitim patološkim stanjima praćenim gubitkom težine, kao što su maligniteti i lipoatrofija izazvana primenom proteaznih inhibitora u terapiji AIDS-a (36, 37). U indukciji apoptoze adipocita prevashodno je uključen membranski put aktivacije kaspaza (preko receptora smrti, kao što je TNFR), mada je pokazano da dodatnu ulogu ima i mitohondrijalni put aktivacije apoptoznog procesa (38).

Međutim, adipociti u poređenju sa drugim ćelijama ispoljavaju veći stepen rezistencije na indukciju apoptoze (39). Razlog za ovo može se naći u činjenici da se ekspresija antiapoptotskih proteina iz Bcl-2 porodice značajno uvećava tokom diferencijacije adipocita, čiju ekspresiju posebno uvećava IGF-I (38). Inhibicija receptora za IGF-I drastično povećava osetljivost adipocita na indukciju apoptoze (38).

Činjenica da zreli adipociti mogu da budu indukovani u pravcu dediferencijacije ili apoptoze pruža perspektivu iznalaženja novih farmakoloških terapijskih modaliteta u lečenju gojaznosti.

LITERATURA

1. Bumbaširević V, Lačković V, Milićević NM, Milićević Ž, Mujović S, Obradović M, Pantić S, Stefanović BD, Trpinac D. *Histologija*, 2. izdanje, Medicinski fakultet, Beograd 2007.
2. Smith SR, Lovejoy JC, Greenway F, Ryan D, deJonge L, de la Bretonne J, et al. Contributions of total body fat, abdominal subcutaneous adipose tissue compartments, and visceral adipose tissue to the metabolic complications of obesity. *Metab Clin Exp* 2001;50:425-35.
3. Cinti S. Adipocyte differentiation and transdifferentiation: Plasticity of the adipose organ. *J Endocrinol Invest* 2002;25: 823-35.
4. Waki H, Tontonoz P. Endocrine Functions of Adipose Tissue *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.* 2007; 2:31–56
5. Trayhurn P, Wood I. Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue, *Br. J. Nutr.* 92 (2004) 347–355.
6. Citni S. The role of brown adipose tissue in human obesity. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* (2006) 16, 569-574.
7. Cannon B, Nedergaard J. Brown adipose tissue: function and physiological significance. *Physiol Rev* 2004;84:277-359.
8. Lowell BB, Spiegelman BM. Towards a molecular understanding of adaptive thermogenesis. *Nature* 2000;404:652-60.
9. Cinti S. The adipose organ. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids* 2005; 73:9–15.
10. Oberkofler H, Dallinger G, Liu YM, Hell E, Krempler F, Patsch W. Uncoupling protein gene: quantification of expression levels in adipose tissues of obese and non-obese humans. *J Lipid Res* 1997;38:2125-33.
11. Lin SC, Li P. CIDE-A, a novel link between brown adipose tissue and obesity. *Trends Mol Med* 2004;10:434-9.
12. Poissonnet CM, Lavelle M, Burdi AR. Growth and development of adipose tissue. *J Pediatr* 1988;113:1-9.
13. Rosen ED. The molecular control of adipogenesis, with special reference to lymphatic pathology. *Ann N Y Acad Sci* 2002;979:143-58.
14. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, et al. Multilineage potential of adult human mesenchymal stem cells. *Science* 1999;284:143-7.

15. Rosen ED. The transcriptional basis of adipocyte development. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2005;73:31-4.
16. Fajas L. Adipogenesis: a cross-talk between cell proliferation and cell differentiation. *Ann Med* 2003;35:79-85.
17. Garcia de Herreros A, Birnbaum MJ. The acquisition of increased insulin-responsive hexose transport in 3T3-L1 adipocytes correlates with expression of a novel transporter gene. *J Biol Chem* 1989;264:19994-9.
18. Prins JB, O'Rahilly S. Regulation of adipose cell number in man. *Clin Sci* 1997;92:3-11.
19. Yi T, Choi H-M, Park R-W, Sohn K-Y, Kim I-S. Transcriptional repression of Type I procollagen genes during adipocyte differentiation. *Exp Mol Med* 2001;33:269-75.
20. Gregoire FM, Smas CM, Sul HS. Understanding adipocyte differentiation. *Physiol Rev* 1998;78:783-809.
21. Knittle JL, Timmers K, Ginsberg-Felner F. The growth of adipose tissue in children and adolescents: cross sectional and longitudinal studies of adipose cell number and size. *J Clin Invest* 1979;63:239-46.
22. Hausman DB, DiGirolamo M, Bartness TJ, Hausman GJ, Martin RJ. The biology of white adipocyte proliferation. *Obes Rev* 2001; 2:239-54.
23. Arner P. Control of lipolysis and its relevance to development of obesity in man. *Diabetes Metab. Rev.* 1988; 4:507-515.
24. Dicker, A., Le Blanc K, Astrom G, van Harmelen V, Gotherstrom C, Blomqvist L, Arner P, Ryden M. Functional studies of mesenchymal stem cells derived from adult human adipose tissue. *Exp. Cell Res.* 2005; 308:283–290.
25. Prins JB, Niesler CU, Winterford CM, Bright NA, Siddle K, O'Rahilly S, Walker NI, Cameron DP. Tumor necrosis factor- α induces apoptosis of human adipose cells. *Diabetes* 1997; 46: 1939-1944.
26. Bjorntorp P. Size, number and function of adipose tissue cells in human obesity. *Horm Metab Res* 1974; 4:77-83.
27. Spiegelman BM, Flier JS. Adipogenesis and obesity: rounding out the big picture. *Cell* 1996;87:377-89.
28. Boivin A, Brochu G, Marceau S, Marceau P, Hould FS, Tchernof A. Regional differences in adipose tissue metabolism in obese men *Metab Clin Exp* 2007; 56:533– 540.
29. Rosen ED, Spiegelman BM. Molecular regulation of adipogenesis. *Annu Rev Cell Dev Biol* 2000;16:145-71.
30. Miller WH Jr, Faust IM, Hirsch J. Demonstration of de novo production of adipocytes in adult rats by biochemical and radioautographic techniques. *J Lipid Res* 1984; 25:336-47.
31. Entenmann G, Hauner H. Relationship between replication and differentiation in cultured human adipocyte precursor cells. *Am J Physiol* 1996;270:C1011-6.
32. Zhou YT, Wang ZW, Higa M, Newgard CB, Unger RH. Reversing adipocyte differentiation: implications for treatment of obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:2391-5.

33. Fernyhough ME, Helterline DL, Vierck JL, Hausman GJ, Hill RA, Dodson MV. Dedifferentiation of mature adipocytes to form adipofibroblasts: more than just a possibility. *Adipocytes* 2005; 1:17-24.
34. Cheng AY, Deitel M, Roncari DA. Relative resistance of adipocytes from massively obese persons to dedifferentiation. *Obes Surg* 1993;3:340-5.
35. Gullicksen PS, Della-Fera MA, Baile CA. Leptin-induced adipose apoptosis: Implications for body weight regulation. *Apoptosis* 2003;8:327-35.
36. Prins JB, Walker NI, Winterford CM, Cameron DP. Human adipocyte apoptosis occurs in malignancy. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;205:625-30.
37. Carr A, Samara K, Chisholm DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1 protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351:1881-3.
38. Fischer-Posovszky P, Tornqvist H, Debatin KM, Wabitsch M. Inhibition of death-receptor mediated apoptosis in human adipocytes by insulin-like growth factor I (IGFI)/IGF-I receptor autocrine circuit. *Endocrinology* 2004;145:1849-59.
39. Sorisky, A. Adipose cell apoptosis: death in the energy depot. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24 (Suppl. 4), S3-S7.

ADENOZINMONOFOSFATOM AKTIVIRANA KINAZA I GOJAZNOST

Darko Stevanović¹, Vladimir Trajković²

¹Institut za medicinsku fiziologiju, ²Institut za mikrobiologiju i imunologiju,
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

Adresa autora:

Darko Stevanović,

Institut za medicinsku fiziologiju, Višegradska 26/II, 11000 Beograd, Srbija

e-mail: sted@EUnet.yu, vtrajkovic@EUnet.yu

ADENOSINE MONOPHOSPHATE-ACTIVATED PROTEIN KINASE AND OBESITY

Darko Stevanović¹, Vladimir Trajković²

¹Institute of Medical Physiology, ²Institute of Microbiology and Immunology,
School of Medicine, University of Belgrade

Author's address:

Darko Stevanović,

Institute of Medical Physiology, 11000 Belgrade, Višegradska 26/II

e-mail: sted@EUnet.yu, vtrajkovic@EUnet.yu

SAŽETAK

Zdravstveni problemi koji su u vezi sa gojaznošću bacaju senku na velika dostignuća današnje medicine. Samo u SAD, 300 000 smrtnih slučajeva godišnje je posledica gojaznosti ili bolesti u vezi sa njom, što se najvećim delom odnosi na dijabetes, maligna oboljenja, kardiovaskularne bolesti, prebleme spavanja i reprodukcije. Paralelno sa povećanom incidencom gojaznosti, značajno se povećao broj fundamentalnih i kliničkih studija na temu kontrole energetske homeostaze i patogeneze gojaznosti. U poslednjih nekoliko godina ključno mesto ovih istraživanja zauzima modulacija dejstava adenozin 5' monofosfatom aktivirane kinaze (AMPK), ćelijskog "energetskog senzora", čija aktivnost zavisi od promena u energetsom statusu ćelije. Saznanja o centralnim i perifernim ulogama AMPK proširuju naša znanja o mehanizmima uključenim u ove fenomene, vodeći nas ka budućim terapijskim sredstvima za lečenje gojaznosti i bolesti koje proizilaze iz energetskog disbalansa. U ovom kratkom pregledu biće diskutovano potencijalnim ulogama AMPK u održavanju energetskog balansa unutar ćelije, ali i na nivou čitavog organizma.

Ključne reči: AMPK, gojaznost, masno tkivo, energetski balans, unos hrane

ABSTRACT

Health problems associated with obesity could offset many of the recent health gains achieved by modern medicine. In USA, as estimated, 300,000 deaths per year and significant morbidity are directly attributable to obesity, mainly due to diabetes, cancer, cardiovascular complications, sleep apnea and reproductive complications. In parallel with the increasing prevalence of obesity, there has been a dramatic increase in the number of scientific and clinical studies on the control of energy homeostasis and the pathogenesis of obesity to further our knowledge on the field of energy balance, and it is expected that the understanding of these mechanisms should lead to effective treatments for the control of obesity. This brief review discusses the potential role of AMP-activated protein kinase (AMPK) cascade that acts as an intracellular energy sensor maintaining the energy balance within the cell, and consequently, in the whole body.

Key words: AMPK, obesity, adipose tissue, energy balance, feeding behavior

UVOD

Gojaznost i njoj pridružena oboljenja - dijabetes melitus tip 2, metabolički sindrom, kardiovaskularne bolesti, problemi spavanja, reproduktivne bolesti i neka maligna oboljenja, sve su veći uzrok morbiditeta i mortaliteta kako u razvijenim zemljama, tako i u zemljama u razvoju. Samo u SAD, 300 000 smrtnih slučajeva godišnje je posledica direktnih ili indirektnih efekata gojaznosti, a za lečenje oboljenja koja nastaju prekomernim unosom hrane i/ili smanjenom fizičkom aktivnošću utroši se preko 117 milijardi dolara godišnje [1].

Iako su poslednjih 15 godina intenzivnih istraživanja endokrinih aspekata gojaznosti donele značajna saznanja, molekularni mehanizmi nastanka ove i njoj srodnih bolesti još uvek nisu dovoljno razjašnjeni. Razumevanje fundamentalnih intracelularnih događaja uključenih u patogenezu gojaznosti i njoj pridruženih oboljenja neophodno je u rasvetljavanju terapijskih puteva za kontrolu energetske homeostaze i lečenje gojaznosti. U poslednjih nekoliko godina ključno mesto ovih istraživanja zauzima modulacija dejstava adenzin 5' monofosfatom aktivirane kinaze (AMPK), ćelijskog "energetskog senzora", čija aktivnost zavisi od promena u energetskom statusu ćelije. Ovaj enzimski kompleks je uključen u regulaciju energetskog balansa na nivou čitavog organizma, reagujući na endokrine i nutritivne signale iz centralnog nervnog sistema (CNS) i iz perifernih tkiva. Tako AMPK kontroliše veliki broj metaboličkih procesa koji imaju za cilj da obnove utrošene energetske zalihe u perifernim tkivima [2,3]. Nedavna istraživanja pokazuju da je AMPK prisutna u brojnim regionima CNS-a [4,5], gde na nivou hipotalamusa ostvaruje naročito važne uloge u procesima koji regulišu ponašanje u vezi sa uzimanjem hrane [6,7].

AMPK: STRUKTURA, REGULACIJA I FUNKCIJE

AMPK je primarno opisana kao enzim sposoban da fosforiliše i inaktivira hidrokсимetilglutaril-CoA (HMG-CoA) reduktazu i acetil CoA karboksilazu (ACC), enzime neophodne za sintezu holesterola i masnih kiselina [8,9]. Kasnije je nazvan AMPK, kada je pokazano da mu je za aktivnost neophodno prisustvo 5' AMP [10,11].

AMPK je heterotrimerni enzim, sastavljen od katalitičke α subjedinice i dve regulatorne β i γ subjedinice [12]. Subjedinica α sadrži tipični serin/treonin protein kinaza katalitički domen na svom N-terminalnom kraju. Subjedinica β predstavlja skelet za vezivanje α i γ subjedinica, a poseduje i domen za vezivanje glikogena. Subjedinica γ sadrži četiri domena koji se vezuju za adenzin na AMP. Kod sisara postoji više različitih izoformi ($\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, $\gamma 1-3$), od kojih je svaka kodirana na različitom genu. Subjedinica $\alpha 1$ je najrasprostranjenija u odnosu na sve druge forme, a prisutna je pretežno u citosolu; $\alpha 2$ subjedinica je izolovana kako u citosolu, tako i u jedru ćelija miokarda, mišića i jetre [13,14,15].

Aktivnost AMPK regulisana je odnosom AMP:ATP u ćeliji [16]. Povećanje AMP:ATP odnosa aktivira AMPK na tri različita načina: (1) fosforilacijom AMPK na treoninu 172 aktivacijom regulatorne AMPK kinaze (AMPKK), kasnije nazvane LKB-1, (2) alosteričnom modifikacijom i (3) inhibicijom protein fosfataze-2C. Ovi kompleksni regulatorni mehanizmi omogućavaju izuzetnu osetljivost AMPK na minimalne promene u koncentraciji AMP. Stanja u kojima je pokazano povećanje odnosa AMP:ATP su pojačana fizička aktivnost, gladovanje,

dijabetes melitus, hipoksija, ishemija/reperfuzija oksidativni stres i toplotni udar [17-21]. AMPK je takodje aktivirana u stanjima koja nisu pokazala detektabilno povećanje AMP:ATP odnosa, kao što su hiperosmotski stres i tretman metforminom [22-24]. Mehanizmi koji leže u osnovi nukleotid-nezavisne aktivacije AMPK još uvek nisu dovoljno razjašnjeni.

AMPK I FAKTORI UKLJUČENI U PATOGENEZU GOJAZNOSTI

AMPK i masno tkivo

U masnom tkivu, tretman aktivatorom AMPK, 5-aminoimidazol-4-karboksiamid- β -ribofuranozidom (AICAR), ne samo da inhibira lipogenezu, već redukuje i lipolizu, inaktivacijom hormon senzitivne lipaze (HSL) i blokiranjem piruvat kinazom A (PKA)-indukovane HSL aktivacije [25]. Sa druge strane, tretman izoprenalinom, β -adrenergičkim agonistom, kao i cikličnim AMP, koja aktivira PKA i povećava lipolizu, uzrokuje povećanje AMPK aktivnosti u adipocitima [26]. Takođe, prekomerna ekspresija dominantno negativne α subjedinice AMPK povećava lipolitički odgovor na izoprenalin. Iz svega navedenog proizilazi da uloga AMPK u regulaciji lipolize ostaje nedovoljno razjašnjena.

Leptin, hormon porekla masnog tkiva, poznat je kao supresor unosa hrane i stimulator potrošnje energije [27]. Leptin takođe sprečava akumulaciju masti u drugim organima, čime prevenira funkcionalna oštećenja tih organa i pojavu takozvane lipotoksičnosti [28]. Veza između AMPK i leptina prvi put je pokazana u istraživanjima Kahn-a i sar. (2002), koji su pokazali da periferna aplikacija leptina promptno (15-30 min) i prolongirano (do 6 h) povećava AMPK aktivnost u skeletnim mišićima [29]. Akutni efekat leptina objašnjen je direktnim efektima ovog hormona na skeletni mišić, dok je za prolongirani efekat leptina zaslužna simpatička aktivnost centralnog nervnog sistema (CNS).

Adiponektin, relativno novootkriveni hormon porekla adipocita, takođe je u vezi sa AMPK i malonil CoA. Značajan broj istraživanja pokazao je da je nizak nivo cirkulišućeg adiponektina povezan sa različitim abnormalnostima koje se sreću kod gojaznosti, metaboličkog sindroma, dijabetes melitusa tip 2 i ateroskleroze [30-33]. Takođe, aplikacija globularne subjedinice adiponektina (g-adiponektin) izazvala je smanjenje gojaznosti i insulinske rezistencije kod gojaznih miševa [33]. Dva nedavno objavljena istraživanja [33,34] sugerišu da adiponektin i g-adiponektin aktiviraju AMPK i inhibiraju ACC aktivnost u jetri i mišićima, dok je za g-adiponektin pokazano da aktivira AMPK aktivnost u masnom tkivu [35].

Adipokin rezistin indukuje insulinsku rezistenciju i stimuliše produkciju glukoze u jetri miševa, što je efekat koji ovaj hormon ostvaruje inhibicijom AMPK aktivnosti [36,37]. Rezistin takođe smanjuje intenzitet metabolizma i preuzimanje masnih kiselina od strane mišića sniženjem sadržaja masnokiselinske translokaze (FAT)/CD36 na ćelijskim membranama. Kako AMPK ima stimulatorni efekat na FAT/CD36, rezistinom izazvana AMPK inhibicija je mogući put za ostvarivanje ovog efekta [38].

Imajući u vidu da se gojaznost sve više s pravom razmatra u svetlu hroničnog inflamatornog oboljenja, najnovija istraživanja imaju za cilj utvrđivanje međusobnih veza inflamatornih citokina i AMPK. Pokazano je da tretman AICAR-om smanjuje produkciju

interleukina 6 (IL-6), faktora nekroze tumora (TNF) i nekoliko drugih citokina prisutnih u humanom masnom tkivu in vitro, što se zajedno sa stimulacijom ekspresije adiponektina, može objasniti insulin-senzitizirajući efekat AICAR-a [39,40]. AICAR takođe inhibira lipopolisaharidom (LPS) izazvanu ekspresiju proinflammatoryh citokina (TNF, IL-1 β i IL-6) i inducibilne sintaze azot monoksida (iNOS) u primarnim pacovskim astrocitima, mikroglijji i peritonealnim makrofagima [41].

Regulacija na nivou AICAR-proinflammatoryh citokini može postojati i u obrnutom smeru. IL-6 se sintetiše i oslobađa od strane skeletnih mišića, naročito tokom fizičke aktivnosti [42]. Fizička aktivnost stimuliše AMPK u masnom tkivu, mišićima i jetri [43,44], što navodi na zaključak da ovaj efekat može biti posredovan IL-6. Pokazano je da IL-6 tretman povećava fosforilaciju AMPK u kulturi adipocita, kao i u masnom tkivu, a smanjenje AMPK aktivnosti je pokazano kod IL-6-knockout miševa [45].

Hipotalamička AMPK i regulacija unosa hrane / potrošnje energije

Nedavna istraživanja su pokazala da se aktivnost AMPK u hipotalamičkim neuronima menja pod dejstvom brojnih faktora (Tabela 1) što dovodi do promena u unosu hrane [6,7,46].

Hipotalamička AMPK aktivnost	Faktori
Povećana	2-deoksiglukoza
	Sistemska hipoglikemija
	Dijabetes melitus tip 1
	Grelin
	AgRP
Smanjena	Glukoza/ unos hrane
	Leptin
	Insulin
	Agonista melanokortinskog receptora
	α - lipoična kiselina
	C57

Tabela 1.
Faktori koji utiču na AMPK aktivnost u hipotalamusu

Signal za promenu aktivnosti AMPK predstavlja prisustvo nutritivnih supstanci u hipotalamičkim neuronima odgovornim za regulaciju unosa hrane. Aplikacija nemetaboliškog analoga glukoze, 2-Deoksiglukoze (2-DG), povećava hipotalamičku aktivnost AMPK, dok koadministracija sa inhibitorom AMPK aktivnosti, supstancom C (compound C), inhibira stimulatorno dejstvo 2-DG na unos hrane koja sadrži smanjenu količinu ugljenih hidrata [6]. Suprotno ovome, intracerebroventrikularna (ICV) aplikacija glukoze ili normalna ishrana smanjuju AMPK aktivnost u hipotalamusu [7]. Takođe, pokazano je da α -lipoična kiselina, poznata kao kofaktor enzima mitohondrijalne respiracije, snižava aktivnost AMPK u hipotalamusu [47]. Njen anoreksigeni efekat se smanjuje aktivacijom AMPK, čime je

sugerisano da α -lipoična kiselina izaziva anoreksigene efekte inhibicijom hipotalamičke AMPK [6].

Aktivnost hipotalamičke AMPK se takođe menja dejstvima fizioloških regulatora unosa hrane. Centralna aplikacija anoreksigenih hormona, kao što su leptin i insulin, redukuje AMPK aktivnost, dok grelin koga karakteriše potentno oreksigeno dejstvo povećava njenu aktivnost [6,7]. U hipotalamičkom paraventrikularnom nukleusu, aktivnost AMPK se može smanjiti dejstvom agoniste melanokortinskog receptora, MT-II, a povećati antagonistom melanokortinskog receptora, Agouti-related peptida (AgRP). Pokazano je da C75 i cerulenin, inhibitori sintetaze masnih kiselina, smanjuju unos hrane uzrokujući potpun i reverzibilan gubitak telesne mase. Ovaj efekat se ostvaruje preko inhibicije hipotalamičke AMPK aktivnosti [48,49], povećanjem nivoa ATP u hipotalamičkim ćelijama. Druge studije su pokazale da C75 stimuliše karnitin palmitoiltransferazu 1 (CPT-1) i povećava β -oksidaciju [49]. Takođe, C75 inhibiše ekspresiju hipotalamičkih oreksigenih neuropeptida [49].

Uzevši sve navedeno u obzir, može se konstatovati da AMPK najverovatnije predstavlja uobičajeni signalni put kojim različiti faktori regulišu potrebu za unosom hrane. Aktivnost hipotalamičke AMPK se po svemu sudeći snižava faktorima koji inhibiraju unos hrane i povećava stimulatorima njenog unosa.

Ukoliko je AMPK aktivnost značajan determinišući faktor unosa hrane, promene u hipotalamičkoj AMPK aktivnosti mogu uzrokovati poremećaj regulacije unosa hrane u metaboličkim disbalansima/oboljenjima. Namkoong i sar (2005) su nedavno pokazali da je hipotalamička aktivnost AMPK povećana kod pacova sa nereguliranim dijabetes melitusom [50]. Takođe, inhibicija hipotalamičke AMPK aktivnosti suprimira povećan unos hrane kod dijabetičnih pacova, čime je sugerisana značajna uloga AMPK u razvoju dijabetičke hiperfagije. Leptinska i insulinska deficijencija kod dijabetičnih pacova može povećati aktivnost hipotalamičke AMPK, a ovo zapažanje je zasnovano na činjenici da su cirkulišući nivoi leptina i insulina značajno niži kod dijabetičnih pacova. Takođe, ICV davanje leptina i insulina smanjuje dijabetesom izazvano povećanje unosa hrane i povećanu hipotalamičku AMPK aktivnost.

Mehanizmi kojima AMPK aktivnost u hipotalamičkim neuronima utiče na ponašanje u vezi sa uzimanjem hrane još uvek nisu u razjašnjeni punoj meri. Ipak, hipotalamička AMPK aktivnost nesumnjivo kontroliše unos hrane, makar delimično, regulacijom ekspresije oreksigenih peptida: neuropeptida Y (NPY) i AgRP. Povećana ekspresija dominantno negativne forme AMPK u medijalnom delu hipotalamusa smanjuje ekspresiju NPY i AgRP mRNA kod pacova na *ad libitum* režimu ishrane, dok prekomerna ekspresija konstitutivno aktivne forme AMPK povećava gladovanjem izazvano povećanje NPY i AgRP ekspersije [6]. Slično tome, nizak nivo glukoze, 2-DG i AICAR povećavaju hipotalamičku AMPK aktivnost i ekspresiju AgRP u eksperimentima izvedenim na neuronskim ćelijskim linijama i na ex vivo hipotalamičkim ćelijskim kulturama [51]. Promene u AMPK aktivnosti mogu uticati na unos hrane promenama u intracelularnim koncentracijama malonil CoA, a samim tim i promenama u aktivnosti CPT-1 [52,53]. Efekti AMPK se takođe mogu ostvarivati promenama

u aktivnosti jonskih kanala uključujući KATP kanale ili promenama u intracelularnoj koncentraciji Ca^{2+} [54-56].

Rezultati nedavnih istraživanja sugerišu da hipotalamička AMPK može biti uključena u regulaciju energetskog metabolizma. Centralno davanje α -lipoične kiseline povećava potrošnju energije i ekspresiju uncoupling protein-1 (UCP-1) u mrkom masnom tkivu, dok koadministracija sa AICAR suzbija efekte α -lipoične kiseline [46]. Leptin povećava aktivnost AMPK stimulacijom simpatičkog nervnog sistema [6]. Kako je već pokazano da leptin snižava aktivnost AMPK, leptinom izazvano sniženje hipotalamičke AMPK aktivnosti može izazvati aktivaciju simpatičkog nervnog sistema, što je pokazano povećanom sekrecijom katecholamina kod $\alpha 2$ -AMPK knockout miševa [57].

ZAKLJUČAK

Najnovija otkrića pokazuju da AMPK igra centralnu ulogu u regulaciji telesne mase, metabolizma masti, sistemske homeostaze glukoze, mitohondrijalne biogeneze, a najverovatnije i u insulinskoj signalizaciji, što ovaj enzimski kompleks čini atraktivnim ciljnim mestom za dejstvo budućih terapijskih sredstava za lečenje gojaznosti i bolesti koje proizilaze iz energetskog disbalansa. Pokazani su terapijski efekti aktivatora AMPK u lečenju gojaznosti i dijabetesa kod ljudi i glodara, ali i neželjeni efekti nastali manipulacijom aktivnosti AMPK [58]. Izazovi su veliki, pošto su efekti AMPK široko rasprostranjeni u organizmu. Novi terapijski agensi bi idealno trebalo da aktiviraju AMPK u perifernim tkivima sa ciljem povećanja oksidacije masnih kiselina, preuzimanja glukoze u ćelije i redukcije glukoneogeneze, uz istovremenu inhibiciju AMPK u hipotalamusu, što bi dovelo do smanjenog unosa hrane i posledičnog smanjenja telesne mase. Istraživanja u ovoj oblasti će se nesumnjivo nastaviti kako bi se rasvetlila kompleksna biologija energetskog balansa i obezbedile ključne informacije za razumevanje patogeneze gojaznosti i njoj srodnih metaboličkih oboljenja.

LITERATURA

1. Stein CJ, Colditz GA. The epidemic of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89(6):2522-5.
2. Kemp BE, Stapleton D, Campbell DJ, Chen ZP, Murthy S, Walter M, Gupta A et al. AMP-activated protein kinase, super metabolic regulator. *Biochem Soc Trans.* 2003; 31:162-8.
3. Hardie DG, Salt IP, Hawley SA, Davies SP. AMP-activated protein kinase: an ultrasensitive system for monitoring cellular energy charge. *Biochem J.* 1999; 15;338:717-22.
4. Turnley AM, Stapleton D, Mann RJ, Witters LA, Kemp BE, Bartlett PF. Cellular distribution and developmental expression of AMP-activated protein kinase isoforms in mouse central nervous system. *J Neurochem.* 1999;72(4):1707-16.
5. Culmsee C, Monnig J, Kemp BE, Mattson MP. AMP-activated protein kinase is highly expressed in neurons in the developing rat brain and promotes neuronal survival following glucose deprivation. *J Mol Neurosci.* 2001;17(1):45-58.

6. Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, Kim YB, Lee A, Xue B et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus. *Nature*. 2004;428(6982):569-74.
7. Andersson U, Filipsson K, Abbott CR, Woods A, Smith K, Bloom SR et al. AMP-activated protein kinase plays a role in the control of food intake. *J Biol Chem*. 2004;279(13):12005-8.
8. Beg ZH, Allmann DW, Gibson DM. Modulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase activity with cAMP and with protein fractions of rat liver cytosol. *Biochem Biophys Res Commun*. 1973;54(4):1362-9.
9. Carlson CA, Kim KH. Regulation of hepatic acetyl coenzyme A carboxylase by phosphorylation and dephosphorylation. *J Biol Chem*. 1973;248(1):378-80.
10. Yeh LA, Kim KH. Regulation of acetyl-coA carboxylase: properties of coA activation of acetyl-coA carboxylase. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1980;77(6):3351-5.
11. Hardie DG, Guy PS. Reversible phosphorylation and inactivation of acetyl-CoA carboxylase from lactating rat mammary gland by cyclic AMP-dependent protein kinase. *Eur J Biochem*. 1980;110(1):167-77.
12. Stapleton D, Woollatt E, Mitchelhill KI, Nicholl JK, Fernandez CS, Michell BJ et al. AMP-activated protein kinase isoenzyme family: subunit structure and chromosomal location. *FEBS Lett*. 1997;409(3):452-6.
13. da Silva Xavier G, Leclerc I, Salt IP, Doiron B, Hardie DG, Kahn A et al. Role of AMP-activated protein kinase in the regulation by glucose of islet beta cell gene expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2000;97(8):4023-8.
14. Woods A, Azzout-Marniche D, Foretz M, Stein SC, Lemarchand P, Ferre P et al. Characterization of the role of AMP-activated protein kinase in the regulation of glucose-activated gene expression using constitutively active and dominant negative forms of the kinase. *Mol Cell Biol*. 2000;20(18):6704-11.
15. Chen Z, Heierhorst J, Mann RJ, Mitchelhill KI, Michell BJ, Witters LA, Lynch GS, Kemp BE, Stapleton D. Expression of the AMP-activated protein kinase beta1 and beta2 subunits in skeletal muscle. *FEBS Lett*. 1999;460(2):343-8.
16. Hardie DG, Salt IP, Hawley SA, Davies SP. AMP-activated protein kinase: an ultrasensitive system for monitoring cellular energy charge. *Biochem J*. 1999;338:717-22.
17. Vavvas D, Apazidis A, Saha AK, Gamble J, Patel A, Kemp BE et al. Contraction-induced changes in acetyl-CoA carboxylase and 5'-AMP-activated kinase in skeletal muscle. *J Biol Chem*. 1997;272(20):13255-61.
18. Christopher MJ, Chen ZP, Rantzaou C, Kemp BE, Alford FP. Skeletal muscle basal AMP-activated protein kinase activity is chronically elevated in alloxan-diabetic dogs: impact of exercise. *J Appl Physiol*. 2003; 95:1523-30.
19. Marsin AS, Bouzin C, Bertrand L, Hue L. The stimulation of glycolysis by hypoxia in activated monocytes is mediated by AMP-activated protein kinase and inducible 6-phosphofructo-2-kinase. *J Biol Chem*. 2002; 277(34):30778-83.
20. Choi SL, Kim SJ, Lee KT, Kim J, Mu J, Birnbaum MJ et al. The regulation of AMP-activated protein kinase by H₂O₂. *Biochem Biophys Res Commun*. 2001;287(1):92-7.

21. Hardie DG. Roles of the AMP-activated/SNF1 protein kinase family in the response to cellular stress. *Biochem Soc Symp.* 1999;64:13-27.
22. Patel N, Khayat ZA, Ruderman NB, Klip A. Dissociation of 5' AMP-activated protein kinase activation and glucose uptake stimulation by mitochondrial uncoupling and hyperosmolar stress: differential sensitivities to intracellular Ca²⁺ and protein kinase C inhibition. *Biochem Biophys Res Commun.* 2001;285(4):1066-70.
23. Zhou G, Myers R, Li Y, Chen Y, Shen X, Fenyk-Melody J et al. Role of AMP-activated protein kinase in mechanism of metformin action. *J Clin Invest.* 2001;108(8):1167-74.
24. Isakovic A, Harhaji L, Stevanovic D, Markovic Z, Sumarac-Dumanovic M, Starcevic V, Mivic D, Trajkovic V. Dual antiglioma action of metformin: cell cycle arrest and mitochondria-dependent apoptosis. *Cell Mol Life Sci.* 2007 Apr 20. In press
25. Sullivan JE, Brocklehurst KJ, Marley AE, Carey F, Carling D, Beri RK. Inhibition of lipolysis and lipogenesis in isolated rat adipocytes with AICAR, a cell-permeable activator of AMP-activated protein kinase. *FEBS Lett.* 1994;353(1):33-6.
26. Yin W, Mu J, Birnbaum MJ. Role of AMP-activated protein kinase in cyclic AMP-dependent lipolysis in 3T3-L1 adipocytes. *J Biol Chem.* 2003;278(44):43074-80.
27. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature.* 1998;395(6704):763-70.
28. Unger RH. Lipid overload and overflow: metabolic trauma and the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(9):398-403.
29. Minokoshi Y, Kim YB, Peroni OD, Fryer LG, Muller C, Carling D, Kahn BB. Leptin stimulates fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature.* 2002;415(6869):339-43.
30. Gong D, Yang R, Munir KM, Horenstein RB, Shuldiner AR. New progress in adipocytokine research. *Curr Opin Endocrinol Diabetes.* 2003. 10:115-121.
31. Arner P. The adipocyte in insulin resistance: key molecules and the impact of the thiazolidinediones. *Trends Endocrinol Metab.* 2003;14(3):137-45.
32. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(4):2005-10.
33. Tomas E, Tsao TS, Saha AK, Murrey HE, Zhang Cc C, Itani SI, Lodish HF, Ruderman NB. Enhanced muscle fat oxidation and glucose transport by ACRP30 globular domain: acetyl-CoA carboxylase inhibition and AMP-activated protein kinase activation. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99(25):16309-13.
34. Yamauchi T, Kamon J, Minokoshi Y, Ito Y, Waki H, Uchida S et al. Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2002;8(11):1288-95.
35. Wu X, Motoshima H, Mahadev K, Stalker TJ, Scalia R, Goldstein BJ. Involvement of AMP-activated protein kinase in glucose uptake stimulated by the globular domain of adiponectin in primary rat adipocytes. *Diabetes.* 2003;52(6):1355-63.

36. Buettner C, Patel R, Muse ED, Bhanot S, Monia BP, McKay R. Severe impairment in liver insulin signaling fails to alter hepatic insulin action in conscious mice. *J Clin Invest.* 2005;115(5):1306-13.
37. Banerjee RR, Rangwala SM, Shapiro JS, Rich AS, Rhoades B, Qi Y et al. Regulation of fasted blood glucose by resistin. *Science.* 2004;303(5661):1195-8.
38. Palanivel R, Sweeney G. Regulation of fatty acid uptake and metabolism in L6 skeletal muscle cells by resistin. *FEBS Lett.* 2005;579(22):5049-54.
39. Lihn AS, Jessen N, Pedersen SB, Lund S, Richelsen B. AICAR stimulates adiponectin and inhibits cytokines in adipose tissue. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;316(3):853-8.
40. Sell H, Dietze-Schroeder D, Eckardt K, Eckel J. Cytokine secretion by human adipocytes is differentially regulated by adiponectin, AICAR, and troglitazone. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;343(3):700-6.
41. Giri S, Nath N, Smith B, Viollet B, Singh AK, Singh I. 5-aminoimidazole-4-carboxamide-1-beta-4-ribofuranoside inhibits proinflammatory response in glial cells: a possible role of AMP-activated protein kinase. *J Neurosci.* 2004;24(2):479-87.
42. Keller C, Steensberg A, Pilegaard H, Osada T, Saltin B, Pedersen BK. Transcriptional activation of the IL-6 gene in human contracting skeletal muscle: influence of muscle glycogen content. *FASEB J.* 2001;15(14):2748-50.
43. Kahn BB, Alquier T, Carling D, Hardie DG. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism. *Cell Metab.* 2005;1(1):15-25.
44. Park H, Kaushik VK, Constant S, Prentki M, Przybytkowski E, Ruderman NB et al. Coordinate regulation of malonyl-CoA decarboxylase, sn-glycerol-3-phosphate acyltransferase, and acetyl-CoA carboxylase by AMP-activated protein kinase in rat tissues in response to exercise. *J Biol Chem.* 2002;277(36):32571-7.
45. Kelly M, Keller C, Avilucea PR, Keller P, Luo Z, Xiang X et al. AMPK activity is diminished in tissues of IL-6 knockout mice: the effect of exercise. *Biochem Biophys Res Commun.* 2004;320(2):449-54.
46. Kim MS, Park JY, Namkoong C, Jang PG, Ryu JW, Song HS. Anti-obesity effects of alpha-lipoic acid mediated by suppression of hypothalamic AMP-activated protein kinase. *Nat Med.* 2004;10(7):727-33.
47. Kim MS, Lee KU. Role of hypothalamic 5'-AMP-activated protein kinase in the regulation of food intake and energy homeostasis. *J Mol Med.* 2005;83(7):514-20.
48. Kim EK, Miller I, Aja S, Landree LE, Pinn M, McFadden J. C75, a fatty acid synthase inhibitor, reduces food intake via hypothalamic AMP-activated protein kinase. *J Biol Chem.* 2004;279(19):19970-6.
49. Ronnett GV, Kim EK, Landree LE, Tu Y. Fatty acid metabolism as a target for obesity treatment. *Physiol Behav.* 2005;85(1):25-35.
50. Namkoong C, Kim MS, Jang PG, Han SM, Park HS, Koh EH. Enhanced hypothalamic AMP-activated protein kinase activity contributes to hyperphagia in diabetic rats. *Diabetes.* 2005;54(1):63-8.

51. Lee K, Li B, Xi X, Suh Y, Martin RJ. Role of neuronal energy status in the regulation of adenosine 5'-monophosphate-activated protein kinase, orexigenic neuropeptides expression, and feeding behavior. *Endocrinology*. 2005;146(1):3-10.
52. Loftus TM, Jaworsky DE, Frehywot GL, Townsend CA, Ronnett GV, Lane MD. Reduced food intake and body weight in mice treated with fatty acid synthase inhibitors. *Science*. 2000;288(5475):2379-81.
53. Obici S, Feng Z, Arduini A, Conti R, Rossetti L. Inhibition of hypothalamic carnitine palmitoyltransferase-1 decreases food intake and glucose production. *Nat Med*. 2003;9(6):756-61.
54. da Silva Xavier G, Leclerc I, Varadi A, Tsuboi T, Moule SK, Rutter GA. Role for AMP-activated protein kinase in glucose-stimulated insulin secretion and preproinsulin gene expression. *Biochem J*. 2003;37:761-74.
55. Light PE, Wallace CH, Dyck JR. Constitutively active adenosine monophosphate-activated protein kinase regulates voltage-gated sodium channels in ventricular myocytes. *Circulation*. 2003;107(15):1962-5.
56. Hallows KR, Raghuram V, Kemp BE, Witters LA, Fosskett JK. Inhibition of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by novel interaction with the metabolic sensor AMP-activated protein kinase. *J Clin Invest*. 2000;105(12):1711-21.
57. Viollet B, Andreelli F, Jorgensen SB, Perrin C, Geloan A, Flamez D. The AMP-activated protein kinase alpha2 catalytic subunit controls whole-body insulin sensitivity. *J Clin Invest*. 2003;111(1):91-8.
58. Musi N, Goodyear LJ. Targeting the AMP-activated protein kinase for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord*. 2002;2(2):119-27.

ANALIZA TELESNE KOMPOZICIJE

Edita Stokić, Biljana Srdić¹

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Institut za interne bolesti, Klinički centar Vojvodine, Zavod za anatomiju¹, Medicinski fakultet Novi Sad

Adresa autora:

Prof. dr Edita Stokić,

Klinika za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Institut za interne bolesti, Klinički centar Novi Sad, Medicinski fakultet, H. Veljkova 1-3, 21000 Novi Sad

E-mail: edith@sezampro.yu

BODY COMPOSITION ANALYSIS

Edita Stokić, Biljana Srdić¹

Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic disorders, Institute of Internal Diseases, Clinical Center of Vojvodina, Departement of Anatomy¹, Medical Faculty Novi Sad

Author's Address:

Prof. dr Edita Stokić,

Department of Endocrinology, Diabetes and Metabolic disorders, Institute of Internal Diseases, Clinical Center of Vojvodina, Medical Faculty Novi Sad, H. Veljkova 1-3, 21000 Novi Sad

E-mail: edith@sezampro.yu

SAŽETAK

Poznat je veliki broj tehnika koje se mogu primeniti u analizi telesne kompozicije gojaznih bolesnika, a njihov odabir zavisi od cilja ispitivanja, ekonomskih karakteristika, raspoloživog vremena i broja ispitanika. Modeli koji prate više odeljaka telesne kompozicije, kao što su hidrodensitometrija, dilucione tehnike i dvostruka apsorpcijometrija X-zracima daju dovoljno precizne podatke o ukupnoj masnoj masi. Novije tehnologije uključuju i primenu gasne pletizmografije, trodimenzionalnog fotonskog skena, multifrekventnu impedancnu spektroskopiju, električnu impedancnu tomografiju i magnetnu indukcijonu tomografiju. S obzirom na skupu aparaturu ove metode se ne mogu primenjivati u rutinskoj kliničkoj praksi, te se stoga, najčešće primenjuje bioelektrična impedancna analiza, kao i indeks telesne mase.

Nagomilavanje masnog tkiva u predelu abdomena na račun porasta visceralnih masnih depoa u vezi je sa pojavom kardiovaskularnih, metaboličkih i drugih komplikacija. Kao najpogodniji i najjednostavniji pokazatelj veličine abdominalnog masnog tkiva preporučuje se merenje obima struka, dok niz studija favorizuje sagitalni abdominalni dijametar i indekse izvedene iz njega. Nedostatak svih pomenutih parametara ogleda se u nemogućnosti preciznog diferenciranja potkožnog u odnosu na visceralno masno tkivo, što je moguće ostvariti tek primenom *imaging* metoda, poput kompjuterizovane tomografije, magnetne rezonance ili ultrasonografije.

Metode za analizu telesne kompozicije *in vivo* se razvijaju dalje i buduća istraživanja treba da izdvoje jednostavan i optimalan postupak za analizu telesne kompozicije kod gojaznih osoba.

Cljučne reči: gojaznost, telesna kompozicija

ABSTRACT

Numerous techniques are available to estimate body composition in obese patients and the method to use will depend on the aim of the study, economic resources, availability, time and sample size. Multi-compartment models, such as underwater weighing, dilution techniques and dual-energy X-ray absorptiometry are all reliable methods to obtain accurate measures of total body fat. Among the newest technologies are air-displacement plethysmography, three-dimensional photonic scanning, multifrequency bioelectrical impedance spectroscopy and whole-body

tomography using electrical impedance and magnetic induction. However, because of their costs, these methods are not practical in large epidemiological studies and for routine clinical use. The most commonly used field technique is bioimpedance analysis, although the body mass index is widely used as a measure of level of fatness.

Many studies have shown that an abdominal fat distribution, independent of overall obesity, is associated with metabolic disturbances and increased disease risk. Waist circumference and sagittal abdominal diameter have been shown to be good predictors of visceral fat. But, extreme individual variations in visceral to subcutaneous ratio demonstrates the limitations associated with the prediction of visceral adipose tissue by external anthropometry. The best techniques to accurately measure amount of visceral fat are imaging methods like computed tomography, magnetic resonance and ultrasonography, but they are expensive and inconvenient in routine praxis.

In vivo methods continue to be developed for use in human body composition research and further investigations have to derive a simple and optimal method for body composition analysis in obese.

Key words: body composition, obesity

UVOD

Gojaznost je oboljenje koje se karakteriše uvećanjem masne mase tela u meri koja dovodi do narušavanja zdravlja i razvoja brojnih komplikacija (1). Usvajajući ovu definiciju kao opšte prihvaćenu, Svetska zdravstvena organizacija jasno je istakla razliku gojaznosti od drugih oboljenja sa uvećanjem telesne mase, s obzirom da uvećanjem masne mase dolazi do razvoja niza komorbiditeta. Dugi niz godina masno tkivo smatrano je inertnim organom koje služi samo za deponovanje viška energije. Međutim, saznanja o njegovoj metaboličkoj i endokrinoj aktivnosti, a s tim u vezi i povezanosti s komorbiditetima gojaznosti, pobudilo je interes za njegovo što egzaktnije determinisanje. U proceni sveukupnog rizika kod gojaznih osoba nije značajna samo veličina ukupne masne mase, već i njeno specifična distribucija. Naime, uvećanje intraabdominalne masne mase nosi veći rizik razvoja kardiovaskularnih bolesti, tipa 2 šećerne bolesti i pojedinih malignih bolesti (2-5). U poređenju sa supkutanim, intraabdominalno masno tkivo sadrži veći broj ćelija po jedinici mase, bolje je prokrvljeno, ima veći broj glikokortikoidnih i androgenih receptora i intenzivniju, kateholaminima indukovanu lipolizu, što objašnjava ulogu ovog masnog depoa u razvoju metaboličkih i drugih komplikacija.

TELESNA KOMPOZICIJA

Poznavanje telesne kompozicije od velikog je značaja u determinisanju gojaznosti, evaluaciji i praćenju komorbiditeta, kao i praćenja efekata lečenja. Telesna kompozicija predstavlja jedinstvo konstitutivnih elemenata ljudskog tela. Ona može da se predstavi na različite načine. Prvi nivo analize telesne kompozicije posmatra oblik i građu ljudskog tela kao celinu. U anatomsom smislu ljudsko telo može da se predstavi kao skup tkiva i organa koji obuhvataju skeletnu muskulaturu, masno tkivo, koštane strukture i ostala tkiva (nivo II). Koštana i mišićna masa zajedno predstavljaju bezmasnu masu tela, te je na toj osnovi ovaj model pojednostavljen u formi dvokomponentnog modela telesne građe, koje ljudsko telo deli na masni i bezmasni odeljak (6,7). Sa napretkom fizike i hemije, razvijen je celularni ili fluidno-metabolički model građe, koji ljudsko telo predstavlja kao sklop elemenata raspoređenih u fizički različitim prostorima, a to su ekstra- i intracelularne materije, pri čemu je glavnina masnih materija smeštena unutar ćelija (nivo III). Sledeći, molekularni ili

hemijski nivo analize telesne kompozicije uzima u obzir složenost građe bezmasnog odeljka tela. Prema ovom modelu, osnovni strukturni elementi ljudskog tela su voda, masti, proteini, ugljeni hidrati, minerali i ostalo. Voda čini 60% ukupne telesne mase muškarca, odnosno 50% kod žene. 26% ukupne telesne vode je ekstracelularno, a 34% intracelularno. Procenat masti u ukupnoj telesnoj masi je veoma varijabilan i može da iznosi manje od 10% kod sportista, pa čak do 60% kod gojaznih osoba (6).

METODE ODREĐIVANJA TELESNE KOMPOZICIJE

Najpreciznije telesni sastav se može odrediti na kadaveru. Danas je poznat veliki broj tehnika koje se mogu primeniti u analizi telesne kompozicije, a njihov odabir zavisi od cilja ispitivanja, ekonomskih karakteristika, raspoloživog vremena i broja ispitanika. Mogu se primenjivati u eksperimentalnim i kliničkim studijama, ali se njihov praktični značaj ogleda u mogućnosti da detektuju ne samo ukupnu masnu masu već i veličinu intraabdominalnih masnih depoa (Tabela 1).

Metod	Mogućnost detektovanja ukupne masne mase	Mogućnost detektovanja distribucije masnog tkiva
Komjuterizovana tomografija	srednja	veoma visoka
Magnetna rezonanca	visoka	vrlo visoka
DEXA	vrlo visoka	visoka
Denzitometrija	vrlo visoka	vrlo niska
Dilucione tehnike	visoka	vrlo niska
BIA	srednja	vrlo mala
Antropometrija: BMI	srednja	vrlo niska
Obim struka, WHR, SAD	niska	visoka
Kožni nabori	srednja	srednja

Tabela 1. Mogućnosti pojedinih metoda u detektovanju ukupne masne mase i njene distribucije

Antropometrijske metode

Antropometrijske metode predstavljaju najjednostavnije postupke, a obuhvataju merenje telesne mase, telesne visine, pojedinih obima i dijametara tela na osnovu kojih se izvode njihovi odnosi ili se pak, primenom posebnih formula izračunavaju indeksi.

Indeks telesne mase

Komitet eksperata Svetske zdravstvene organizacije kritički je ocenio ranije korišćene metode za procenu stepena uhranjenosti i determinisanje gojaznosti i preporučio izračunavanje indeksa telesne mase ("Body mass index"-BMI) kao najpovoljnijeg za ocenu stanja ishranjenosti i dijagnostikovanje gojaznosti, ukazujući istovremeno i na rizike razvoja komorbiditeta (1). Značaj dostupnosti ovog jednostavnog indeksa je u njegovoj povezanosti sa sveukupnom stopom mortaliteta. Takođe, kako raste vrednost BMI, tako se povećava i rizik od razvoja komorbiditeta (Tabela 2).

Klasifikacija	BMI (kg/m ²)	Rizik od komorbiditeta
Pothranjenost	<18,5	nizak
Normalna uhranjenost	18,5-24,9	prosečan
Prekomerna telesna masa		
predgojaznost	25,0-29,9	malo povišen
I stepen gojaznosti	30,0-34,9	umereno povišen
II stepen gojaznosti	35,0-39,9	veoma povišen
III stepen gojaznosti (ekstremna gojaznost)	≥40,0	višestruko povišen

Tabela 2. Kriterijumi za procenu stepena uhranjenosti na osnovu vrednosti indeksa telesne mase

Medutim, u izvesnim stanjima indeks telesne mase ima određena ograničenja, odnosno neprihvatljiv je u proceni stanja uhranjenosti kod dece u fazi rasta i razvoja, kod trudnica, dojilja, kao i osoba kod kojih postoji razvijena muskulatura (bodibilderi, atlete) ili deformiteti kičmenog stuba (skolioza, kifoza i druge anomalije), gde nije moguće adekvatno izmeriti telesnu visinu.

BMI ne uspeva da oceni telesnu kompoziciju i najvažniju komponentu distribucije telesne masne mase. Visok BMI može voditi do pogrešne interpretacije količine masne mase kod osoba sa velikom mišićnom masom zbog genetske konstitucije ili intenzivnog treninga. Drugi problem sa BMI je povezanost i sa bezmasnom masnom masom (*Fat-free mass-FFM*), obzirom da ukupna telesna masa sadrži i masu koja ne pripada odeljku masne mase. Na primer, sportista može imati BMI iznad 30 kg/m², ali zbog velikog procenta mišićne mase. Slično tome, starije osobe sa veoma niskom mišićnom i koštanom masom mogu biti klinički gojazne, iako se uklapaju u referentne vrednosti BMI (tzv. sarkopenična gojaznost) (9).

Korelacija BMI sa pojedinim komponentama telesne kompozicije razlikuje se u zavisnosti od uzrasta, pola, etničkih karakteristika i oblika tela.

Obim struka

Još je 1947. godine J. Vague ukazao na značaj distribucije masnog tkiva u vezi sa različitim oboljenjima, ukazujući na androidni i ginoidni tip gojaznosti, koji su naknadno preinačeni u termine centralni i periferni tip gojaznosti (10). Kasnije, dve grupe istraživača pokušale su da standardizuju telesnu građu merenjem distribucije masnog tkiva, na osnovu odnosa obima struka i kukova (Waist to hip ratio-WHR,), nakon čega je i predložen od strane Krotkiewskog i saradnika kao ključni parametar u klasifikaciji androidnog i ginoidnog tipa gojaznosti (11). Švedski autori su našli značajnu korelaciju ovog pokazatelja sa metabolički rizičnim profilom kod gojaznih muškaraca i žena (12,13). Prve reference za WHR indeks dao je Björntorp, na osnovu prospektivne analize Gothenburg studije (≥1,0 za muškarce, odnosno ≥0,8 za žene) (13). Usledio je niz studija koje su korigovale predložene reference za date populacije. Razlike u referentnim vrednostima proizišle su iz nesuglasica u vezi sa standardizacijom nivoa merenja obima struka i obima kukova. Tako su neki autori predlagali merenje obima struka u nivou umbilikusa, dok su drugi merili maksimalni, odnosno minimalni obim struka, dok je obim kukova meren u nivou bedrenog grebena karlične kosti (14). S obzirom na to da

su izvesne topografske tačke palpabilne čak i u ekstremnoj gojaznosti, Svetska zdravstvena organizacija dala je preporuke za merenje obima struka u nivou sredine rastojanja između najniže tačke rebarnog luka i najviše tačke na bedrenom grebenu karlične kosti, a za merenje obima kukova u nivou najispupčeniije tačke velikog trohantera butne kosti (1). Međutim, kao i druge indikatore konstruisane u formi odnosa antropometrijskih parametara i WHR indeks je veoma teško biološki interpretirati. Obim struka istovremeno opisuje masu masnog tkiva, kao i razvijenost abdominalne muskulature, dok obim kukova odražava različite aspekte telesne kompozicije – mišićnu, masnu i koštanu masu. Osim toga, u toku redukcije telesne mase WHR indeks ne daje uvid u promene visceralnog masnog tkiva, što je dokazano studijama koje su pratile promene abdominalnog masnog tkiva primenom magnetne rezonance i kompjuterizovane tomografije (15). Sa proporcionalnom redukcijom vrednosti obima struka i obima kukova, njihov odnos ostaje nepromenjen, što umanjuje specifičnost ove metode u utvrđivanju distribucije masnog tkiva (15). Zbog toga su neki autori počeli sve više da ističu obim struka kao izuzetno jednostavan indikator veličine abdominalnog masnog tkiva (14). Različite studije ponudile su referentne vrednosti za obim struka, bazirane na ispitivanju njegove povezanosti sa mortalitetom i morbiditetom. Prema preporukama Svetske zdravstvene organizacije, referentne vrednosti za obim struka iznose ≥ 102 cm za muškarce i ≥ 88 cm za žene, iznad kojih je rizik metaboličkih komplikacija gojaznosti značajno povišen. Vrednosti ≥ 94 cm za muškarce i ≥ 80 cm za žene, odgovaraju povišenom riziku (1).

U statističkom pogledu, odnos obima struka i telesne visine (*Waist to stature ratio* - WSR), pokazao se boljim indikatorom morbiditeta i mortaliteta u vezi sa nagomilavanjem visceralnog masnog tkiva, u odnosu na WHR indeks ili sam obim struka. Prema rezultatima sprovedenih studija, sa porastom BMI, masne mase, WHR i WSR indeksa, dolazi do porasta kardiovaskularnog rizika (16,17).

Sagitalni abdominalni dijametar

Sagitalni abdominalni dijametar (*Sagittal abdominal diameter* - SAD) meren u visini bedrenog grebena karlične kosti pokazao je bolju korelaciju sa veličinom visceralnog masnog tkiva i kardiovaskularnim komplikacijama gojaznosti nego WHR indeks (18-20). Ustanovljena je značajna povezanost ovog parametra i mase visceralnog masnog tkiva izmerene metodom magnetne rezonance (21), kao i značaj ovog parametra kao pokazatelja ukupnog, kardiovaskularnog i metaboličkog rizika, u poređenju sa obimom struka i WHR indeksom (22, 23). Iz njega su izvedeni i drugi indeksi kao što je SAD/H, koji predstavlja količnik sagitalnog abdominalnog dijametra i telesne visine (*Sagittal abdominal diameter/height*), jer je ustanovljeno da ovaj parametar veoma dobro korelira sa kardiovaskularnim rizikom. Indeks koji predstavlja odnos sagitalnog abdominalnog dijametra i srednjeg obima butina (*Abdominal diameter index, ADI*), bolji je pokazatelj kardiovaskularnog rizika kod gojaznih osoba u odnosu na ostale antropometrijske parametre (24). Analiza povezanosti SAD sa pokazateljima rizika u našoj populaciji, pokazala je njegovu značajnu korelaciju sa vrednostima dijastolnog krvnog pritiska, triglicerida i indeksa ateroskleroze u normalno uhranjenih muškaraca, kao i sa nivoom mokraćne kiseline kod gojaznih muškaraca.

Merenje debljine kožnih nabora

Merenje debljine kožnog nabora iznad referentnih tačaka se često koristi kao jednostavan i pristupačan parametar za procenu telesne masne mase. Zasniva se na pretpostavci da je potkožno masno tkivo konstantno proporcionalno sa ukupnom masnom masom tela i kao takva može poslužiti u postavljanju dijagnoze gojaznosti. Mogućnost procene ukupne telesne masne mase počiva na činjenici da je 50-70% ukupne masne mase u sastavu potkožnog masnog tkiva, uvažavajući biološke varijacije u sadržaju potkožnih masnih depozita uslovljene polom, starošću i stepenom uhranjenosti.

Za merenje debljine kožnih nabora koriste se različiti kaliperi konstruisani po tipu mikrometra, koji mere rastojanje između dve tačke (Harpender, Lange, John-Bull Holtain, Lafayette, Omron i slično). Merenja debljine kožnih nabora pomoću kalipera se vrše iznad nekoliko referentnih tačaka: m. biceps, m. triceps, podlaktici, nadkolenici, podkolenici, umbilikalno, suprapubično i supraumbilikalno. Minimalan broj tačaka u kojima je potrebno načiniti merenja iznosi četiri, a iz ovih osnovnih antropometrijskih parametara vrši se izračunavanje zastupljenosti masne mase tela pomoću različitih formula.

Infracrvena spektroskopija zasniva se na proceni veličine masne mase tela merenjem optičke gustine tkiva kroz koje se propušta infracrvena svetlost različitih talasnih dužina. Infracrveni zraci odbijaju se od koštane strukture i vraćaju nazad, pri čemu se meri količina reflektovanih zraka. Zraci prodiru do dubine od 4 cm, a merenje se obično izvodi na prednjoj strani nadlaktice, iznad *m. bicepsa brachii*. Kao i prilikom merenja debljine kožnih nabora, na osnovu izmerene optičke gustine izračunava se ukupni telesni denzitet, a zatim se izračunava procenat masne mase.

Bioelektrična impedancna analiza

Bioelektrična impedancna analiza (BIA) je metoda koja se u današnje vreme široko koristi u proceni telesne kompozicije. Tehnologija na kojoj se metoda zasniva je prilično jednostavna, a postupak merenja je brz i neinvazivan. Pored njene mogućnosti procene masne mase tela, metoda se može koristiti i u proceni ukupne telesne vode (*Total body water* - TBW) u različitim kliničkim stanjima.

Princip merenja zasniva se na određivanju otpora tkiva pri prolasku poznate količine slabe naizmjenične električne struje kroz telo. Veći otpor protoku električne struje pružaće masno tkivo jer sadrži najmanju količinu vode. Aparati koji se koriste za BIA sprovode poznatu količinu struje kroz ljudski organizam, jačine 0,8 mA i pri frekvenciji od 50 kHz. Struja prolazi između dve elektrode poznate kao izvor i detektor i generiše određenu voltažu između različitih delova tela prema *Ohmovom zakonu*. Prolazi kroz sva tkiva ljudskog organizma koji su dobri kondukteri i bogati izvor naelektrisanih natrijumovih i kalijumovih jona. U dobre konduktere spada krv i urin, mišićno tkivo spada u srednje, dok u slabe sprovodnike spadaju koštano, masno tkivo i vazduh. Postoji niži otpor proticanju struje u delovima tela koja imaju veći poprečni presek, kao što je trup, a veći otpor u delovima tela sa manjim poprečnim presekom, kao što je podlaktica. Odnos između impedance i ostalih varijabli od interesa, kao što su TBW, FFM i telesna masna masa uspostavljen je pomoću statističkih korelacija za određenu populaciju.

Na rezultate merenja utiču različiti faktori, te zavise od ukupne veličine i oblika tela, sadržaja elektrolita i rasporeda tečnosti. Ne samo da postoje razlike od ispitanika do ispitanika, već i merenja vršena na istoj osobi mogu biti različita. Veći deo struje prolazi kroz strukture koji su dobri provodnici, kao što su telesne tečnosti koje sadrže elektrolite. Relativno mala promena u količini telesne tečnosti ili broju elektrolita u njoj već može dovesti do signifikantne razlike u sprovođenju struje, što posledično utiče na promenu impedance. Dok sa druge strane, čak i velike promene u tkivima koji su slabi provodnici, odnosno pružaju veći otpor proticanju struje, kao što su koštano i masno tkivo, neće rezultirati u značajnijoj promeni vrednosti impedance. Ukupna telesna impedanca predstavlja zbir merenja otpora u različitim segmentima ljudskog tela, odnosno predstavlja kombinaciju serijskih merenja nekoliko manjih segmenata, kao što su ruke, trup i noge. Na vrednosti ukupnog telesnog otpora najviše će uticati delovi tela sa najvećim segmentnim otporom, kao što su ruke i noge, a u mnogo manjoj meri trup. Rezultat ovoga je činjenica da je senzitivnost za promene mnogo izraženija u segmentima tela sa većim otporom, kao što su ruke i noge, dok je senzitivnost za promene mnogo manja u području trupa (25).

Standardizacija procedure koja se koristi prilikom BIA merenja je od izuzetnog značaja kako bi dala što pouzdanije vrednosti TBW, a samim tim i masne mase tela. Uglavnom BIA ima mnoge prednosti u dobijanju ovih parametara telesne kompozicije. Međutim, varijacije u položaju i broju elektroda, osobine samih aparata i softverskih programa korišćenih za proračune, protokoli merenja i algoritmi za interpretaciju nalaza su limitirajući faktori ove metode.

Ostale varijable koje utiču na validnost i reproducibilnost merenja su i položaj tela, stanje hidracije, prethodno konzumiranje hrane ili pića, spoljni uslovi sredine (vlažnost i temperatura vazduha), temperatura kože i prethodna fizička aktivnost.

Multifrekventna bioelektrična impedancna analiza (*Multi-frequency bioelectrical impedance analysis* - MFBIA) ili bioelektrična impedancna spektroskopija (*Bioelectrical impedance spectroscopy* - BIS) razvijeni su u cilju poboljšanja preciznosti standardne impedancne analize, kao i radi merenje odnosa intracelularne i ekstracelularne vode. Ova tehnika je bazirana na hipotezi da niže frekvence (≤ 50 kHz) prolaze kroz ekstracelulni prostor, dok više frekvence (> 200 kHz) mogu prolaziti kroz ćelijsku membranu (26).

Segmentalna bioelektrična impedancna analiza (*Segmental bioimpedance analysis*) omogućava analizu telesne kompozicije celog tela, ali i različitih njegovih segmenata, najčešće donjih, gornjih ekstremiteta i trupa. Segmentalna multifrekventna impedancna analiza predstavlja kombinaciju segmentnog merenja i multifrekventne analize, što može imati niz prednosti u određivanju telesnog sastava, ali tek dalje studije treba da pokažu njene prednosti.

Dvostruka apsorpciometrija X-zracima

Dvostruka apsorpciometrija X-zracima (*Dual-Energy X-ray Absorptiometry*, DEXA) je jednostavna i vrlo precizna metoda koja, međutim, za svoje izvođenje zahteva posebnu i skupu opremu. Princip analize telesne kompozicije zasniva se na prolasku X-zraka različite

energije kroz telo, a kvantifikuju se koštana mineralna masa, ukupna masna masa i bezmasna masna masa (*Fat-free mass*) (27).

Iako se DEXA pokazala kao izuzetno precizna metoda postoje neke sumnje u njenu tačnost kod gojaznih osoba. Na preciznost utiče debljina tkiva koje apsorbuje energiju na putu X-zraka, te se ona smanjuje sa povećanjem debljine, što zahteva pojačavanje zraka. Opseg telesnog dijametara za optimalnu tačnost je 10-25 cm. Većina muškaraca ima sagitalni dijametar tela oko 25 cm, a kod mnogih gojaznih individua ta veličina je veća od 27 cm, te će verovatno kod tih individua DEXA biti manje precizna. Korišćenje DEXA za procenu telesne kompozicije kod gojaznih osoba podleže i drugim praktičnim ograničenjima. Mnogi gojazni bolesnici su suviše krupni za polje koje se skenira (uobičajeno 190x60 cm). Reproducibilnost DEXA za koštne strukture je 0.8%, densitet tela 1.3%, masne depoe 1.7%, i 2% za telesnu masu (28). Ekspozicija jonizujućem zračenju pri DEXA je jedva nešto veća od normalnog osnovnog zračenja i značajno je niža od one količine tokom radiografije pluća.

Imaging metode

Veličinu intraabdominalne masne mase moguće je precizno odrediti tek primenom neke od metoda vizualizacije, pri čemu se njihova prednost ogleda prevashodno u mogućnosti diferenciranja potkožnih u odnosu na visceralne masne depoe. Prednost *imaging* metoda sastoji se u mogućnosti identifikacije varijacija u rasporedu masnog tkiva abdomena koje nije moguće detektovati primenom antropometrijskih metoda. Naime, dve osobe sa potpuno istim obimom struka mogu značajno da se razlikuju u rasporedu abdominalnog masnog tkiva u tom smislu da jedna osoba ima više visceralnog, a druga više potkožnog masnog tkiva, što nosi i različit rizik razvoja komorbiditeta.

Ultrazvuk predstavlja jednostavnu metodu detekcije potkožnih i intraabdominalnih masnih depoa. Veličina potkožnog masnog tkiva meri se kao rastojanje duboke strane kože i mišićnog sloja, a veličina visceralnog masnog tkiva kao rastojanje duboke strane *lineae albae* i prednje strane trbušne aorte (29,30). Supkutano masno tkivo se može meriti ne samo na trbuhu, nego i na mestima gde se meri masno tkivo pomoću kalipera (iznad m. bicepsa, m. tricepsa, supskapularno i dr.). Radi postizanja što veće preciznosti neophodno je merenje načiniti više puta na istom mestu radi dobijanja srednje vrednosti, koja se uzima za reprezentativnu. Armelini i saradnici koji su razvili ovu metodu, ističu značajnu povezanost veličine ultrasonografski izmerenog masnog tkiva sa glikemijom, insulinemijom i trigliceridemijom, što su potvrdila istraživanja i u našoj populaciji (29).

Kompjuterizovana tomografija (*Computed tomography-CT*) koristi X-zrake i računarsku analizu u cilju determinisanja unutrašnjih telesnih struktura, kojom je moguće direktno merenje abdominalnog tkiva i intraabdominalne masti sa visokim stepenom tačnosti i preciznosti. Detekcija intraabdominalnog masnog tkiva omogućena je zahvaljujući vrlo oštroj granici između koštanih, masnih i mekotičnih struktura.

Heysmsfield i saradnici su utvrdili da su mase masnotkičnih depoa dobijene kompjuerizovanom tomografijom visoko reproducibilne i odgovaraju stvarnoj masi unutar 5-6%

(30). Rossner i saradnici pokazali su visoki stepen podudarnosti između mase masnog tkiva dobijenu ovom tehnikom kao i kod kadavera (31).

Kompjuterizovana tomografija je neinvazivna metoda, ali potencijalno je ograničena cenom pregleda, vremenski traje duže, zahteva odgovarajuću tehničku osposobljenost i dovodi do ekspozicije jonizujućem zračenju. Da bi se minimalizovalo vreme skeniranja preporučeno je da se intraabdominalna masna masa meri na jednom abdominalnom preseku u visini L4-L5, što korelira u visokom stepenu sa zapreminom masne mase, metaboličkim parametrima kao i volumen dobijen multiplim presecima.

Magnetna rezonanca (*Magnetic resonance imaging-MRI*) predstavlja bezbedniju metodu evaluacije abdominalnih masnih depoa, jer se organizam ne izlaže jonizujućem zračenju. Utvrđena pouzdanost rezultata merenja telesne kompozicije je manja za magnetnu rezonancu u odnosu na kompjuterizovanu tomografiju. Na primer, koeficijent varijacije za ukupno, visceralno i supkutano masno tkivo u abdomenu je 5.4, 10.6 i 10.1%. Čini se da kompjuterizovana tomografija daje pouzdanije rezultate od magnetne rezonance, iako je moguće da se to promeni korišćenjem novih "imaging" tehnika i primenom savremenijih softvera za analizu (32).

Magnetna rezonanca ipak ima određene prednosti u odnosu na kompjuterizovanu tomografiju kao tehnika za merenje telesne kompozicije. Nema izloženosti zračenju, te ponovljena merenja nisu ograničena ovim faktorom, što je posebno značajno u određivanju telesne kompozicije dečje populacije.

Najveći broj studija koji je primenjivao magnetnu rezonancu zasnivao se na analizi preseka načinjenog u horizontalnoj ravni sredine abdomena. Kasnija istraživanja obuhvataju veći broj preseka na osnovu kojih se izračunava ukupna zapremina masnog tkiva abdomena primenom posebno dizajniranih softvera (33). Pregled jednog preseka abdomena, načinjenog najčešće u nivou L₂-L₃ ili L₄-L₅ kičmenog pršljena ne daje uvid u kompletnu sliku o veličini i rasporedu masnog tkiva, ali omogućuje praćenje promena unutar iste individue (34). Primenom iste metode, Tai i saradnici su određivali veličinu intraperitonealnog, retroperitonealnog i potkožnog abdominalnog masnog tkiva, a dobijene parametre korelirali su sa lipidskim parametrima, vrednostima insulina i leptina, pri čemu je nađen porast intra- i retroperitonealne masne mase sa starenjem, korelacija ukupne masne mase sa veličinom potkožnog abdominalnog masnog tkiva, ali ne i sa intraabdominalnom masnom masom. Potkožno abdominalno masno tkivo, najbolje je determinisalo insulinsku rezistenciju i nivo leptina (35).

Denzitometrija

Merenje gustine tela zahteva komplikovanu i skupu opremu kojom se meri telesni volumen, a zasniva se na principu Arhimedovog zakona. Gustina tela dobija se kao odnos telesne mase i volumena, a masna masa se dobija kao proračunata vrednost očitanih parametara. Hidrodenzitometrija (podvodno merenje telesne mase) je tradicionalan postupak merenje telesne gustine. Kada se neko telo potopi u vodu, gubitak telesne mase u vodi, odnosno razlika telesne mase izmerene na vazduha i telesne mase izmerene u vodi jednaka

je težini telom istisnute vode. Ova metoda se smatra tradicionalnom metodom za merenje telesne kompozicije, te se preciznost drugih metoda poredi sa njom. Međutim, danas postoje i aparati poput gasnih pletizmografa koji ne zahtevaju potapanje u vodu, već se ispitivana osoba smešta u komoru ispunjenu vazduhom.

Novija tehnika merenja telesnog volumena koja ne zahteva potapanje u vodu ili postavljanje u komoru sa vazduhom je trodimenzionalna rekonstrukcija slike površine tela primenom fotonskog skena. Preciznost ove metode u određivanju telesnog volumena iznosi 3%, a može se primenjivati u praćenju promena volumena tela tokom redukcije prekomerne telesne mase, što ustvari održava promene u supkutanom masnom tkivu.

Radioizotopske metode

Radioizotopski postupci zasnivaju se na merenju ukupne telesne vode pomoću obeležjenog deuterijuma, tricijuma i obeleženog kalijuma. Nedostatak ovog postupka je u tome što organizam bolesnika izlaže radioaktivnim izotopima i zahteva posebnu, skupu opremu, a može se sprovesti samo u specijalizovanim laboratorijama.

Analiza neutronskom aktivacijom

Tehnika analize neutronskom aktivacijom omogućava direktnu analizu prisutnih elemenata ljudskog tela. Tehnike poput CT, MR, DEXA, BIA i dilucione metode omogućavaju analizu denziteta ili volumena, ali ne i hemijskog sastava. Iz tih razloga, tehnika analize neutronskom aktivacijom primenjuje se za evaluaciju i kalibraciju drugih tehnika. Praktično svi značajni elementi tela mogu se analizirati in vivo: vodonik, kiseonik, ugljenik, azot, kalcijum, fosfor, natrijum, hlor i kalijum. Glavni nedostatak ove metode ogleda se u izloženosti zračenju.

Novije metode analize telesne kompozicije

Veliki broj studija je pokazao značaj masnih depoa u skeletnim mišićima u nastanku i razvoju insulinske rezistencije. Ovi masni depoi mogu se ispitivati primenom različitih tehnika, poput biohemijske ekstrakcije, histohemijskim postupcima ili elektronskom mikroskopskom morfometrijom uzoraka uzetih biopsijom. U cilju njihove vizualizacije moguće je primena kompjuterizovane tomografije ili pak, savremene metode – protonske magnetne rezonantne spektroskopije (*¹H magnetic resonance spectroscopy* - MRS) kojom se mogu dobiti podaci o ekstramiocelularnim i intramiocelularnim lipidskim depoima.

Druga područja tehnologije koja prate električne i magnetne karakteristike tkiva i ćelija intenzivno se razvijaju se tokom poslednjih godina. U praćenju telesne kompozicije i sastava veliki doprinosi mogu se očekivati od primene električne impedancne tomografije, magnetne indukcione i magnetne impedancne tomografije.

ZAKLJUČAK

Modeli koji prate više odeljaka telesne kompozicije, kao što su hidrodensitometrija, dilucione tehnike i dvostruka apsorpcijometrija X-zracima daju dovoljno precizne podatke o

ukupnoj masnoj masi. S obzirom na skupu aparaturu ove metode se ne mogu primenjivati u rutinskoj kliničkoj praksi, te se stoga, najčešće primenjuje bioelektrična impedancna analiza, kao i indeks telesne mase. Kao najpogodniji i najjednostavniji pokazatelj veličine abdominalnog masnog tkiva preporučuje se merenje obima struka, dok niz studija favorizuje sagitalni abdominalni dijametar i indekse izvedene iz njega, a najpreciznije njegovo merenje moguće je primenom *imaging* metoda, poput kompjuterizovane tomografije, magnetne rezonance ili ultrasonografije.

Metode za analizu telesne kompozicije in vivo svakodnevno se usavršavaju čime im se povećava preciznost i osetljivost. Buduća istraživanja treba da izdvoje jednostavan i optimalan postupak koji će istovremeno biti u mogućnosti da verifikuje kao ukupnu, tako i visceralnu masnu masu, uz dovoljnu senzitivnost u detekciji njihovih promena tokom lečenja gojanih osoba, kako odaslih tako i dece.

LITERATURA

1. Obesity-Preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultations on obesity. Geneve 1997; 7-17
2. Field AE, Coakley EH, Must A, Spadano JL, Laird N, Dietz WH, et al. Impact of overweight on the risk of developing common chronic diseases during a 10-year period. Arch Intern Med 2001;161(13):1581-6
3. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. Arch Intern Med 2000;160(14):2117-28
4. Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. 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(6428):1401-4
5. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, Walters EE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. Jama 1998;280(21):1843-8
6. Bray GA. Contemporary Diagnosis and Management of Obesity. Published by Handbooks in Health Care Co, Newtown, Pennsylvania, USA 1998: 9-131
7. Heyward HV, Stolarczyk ML. Applied Body Composition Assessment. Human Kinetics 1996: 4-19
8. Wright JD, Borrud LG, McDowell MA, Wang CY, Radimer K, Johnson CL. Nutrition assessment in the national health and nutrition examination survey 1999-2002. J Am Diet Assoc. 2007;107(5):822-9
9. Stokić E, Srdić B, Peter A, Ivković-Lazar T. Body fat mass in normal weight subjects. Med Pregl. 2002;55(9-10):407-11.
10. Vague J, Vague P, Jubelin J, Barré A. Repartition et rôle du tissu adipeux dans le sexe féminin. Contracept Fertil Sex 1991;19:1031-1036.
11. Krotkiewski M, Björntorp P, Sjöström L, Smith U. Impact of body fat distribution to metabolic complication of obesity. J Clin Endocrinol Metabol 1982;54:254-260

12. Björntorp P. Morphological classification of obesity: what they tell us, what they don't. *Int Larsson B, Svardsudd K, Welin L, Wilhelmsen L, Björntorp P, Tibblin G. 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. 1984;288:1401-1406. Obes 1984;8:525-534.*
13. Molarius A, Seidell JC. Selection of anthropometric indicators for classification of abdominal fatness. *Int J Obes Relat Metab disord 1998 Aug;22(8):719-727*
14. Van der Kooy, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg, Droop A, Bakker CJG. Waist-hip ratio is a poor predictor of changes in visceral fat *Am J Clin Nutr 1993;57:327-333*
15. Cox BD, Whichelow MJ, Prevost AT. The development of cardiovascular disease to anthropometric indices and hypertension in British adults. *Int J Obes Relat Metab Disord 1998 Oct;22(10):966-73*
16. Lee JS, Kawakubo K. A useful index highly correlated with coronary risk factors for community based obesity screening. *Nippon Koshu Eisei Zasshi 1999 Feb;46(2):89-102*
17. Kvist H, Sjöström L, Tylen U. Adipose tissue volume determination in women by computed tomography. Technical considerations. *Int J Obes 1986;10:53-67*
18. Stokic E, Ivkovic-Lazar T. Relation between the abdominal sagittal diameter, fat tissue distribution and metabolic complications. *Med Pregl. 1996;49(9-10):365-8*
19. Stokic E, Durekovic-Katona A, Ivkovic-Lazar T. The role and significance of sagittal abdominal diameter in the determination of adipose tissue distribution. *Med Pregl. 1996;49(5-6):217-20*
20. Van der Kooy K, Leenen R, Seidell JC, Deurenberg P, Visser M. Abdominal diameters as indicators of visceral fat: comparison between magnetic resonance imaging and anthropometry. *Br J Nutr 1993; Jul; 70(1):47-58*
21. Ohrvall N, Berglund L, Vessby B. Sagittal abdominal diameter compared with other anthropometric measurements in relation to cardiovascular risk. *Int J Obes Relat Metab Disord 2000 Apr; 24(4):497-501*
22. Stokić E. Gojaznost i distribucija masnog tkiva - metaboličke konsekvence. *Univerzitet u Novom Sadu, Medicinski fakultet 1998:19-112*
23. Kahn HS, Austin H, Williamson DF et al. Anthropometric index for estimating the risk of ischemic heart disease: Opportunities for clinical application. *Circulation 1993;88(4):451-461*
24. Snijder MB, van Dam RM, Visser M, Seidell JC. What aspects of body fat are particularly hazardous and how do we measure them? *Int J Epidemiol. 2006;35(1):83-92*
25. Healy GN, Lingwood BE. Reference values for whole body and cerebral multi-frequency bio-impedance data in neonates less than 12h postpartum. *Physiol Meas. 2006; 27(11):1177-86*
26. Sala A, Webber CE, Morrison J, Beaumont LF, Barr RD. Whole-body bone mineral content, lean body mass, and fat mass measured by dual-energy X-ray absorptiometry in a population of normal Canadian children and adolescents. *Can Assoc Radiol J. 2007; 58(1):46-52.*

27. Ellis KJ. Selected Body Composition Methods Can Be Used in Field Studies. *Journal of Nutrition*. 2001;131:1589S-1595S
28. Armelini F, Bosello O, Zamboni M, Rigo L, et al. Real time sonography in the determination of visceral adipose tissue. *Int J Obes* 1989;13:73-76
29. Heymsfield SB, Wang Z, Baumgartner RN, Ross R. Human Body Composition: Advances in Models and Methods. *Ann Rev Nutr* 1997;17:527-58.
30. Rossner S, Bo WJ, Hiltbrandt E, Hinson W, Karstaedt N, Santago P, Sobol WT, Crouse JR. Adipose tissue determinations in cadavers--a comparison between cross-sectional planimetry and computed tomography. *Int J Obes*. 1990 ;14(10):893-902
31. Tanaka S, Yoshiyama M, Imanishi Y, Nakahira K, Hanaki T, Naito Y, Imai M, Tanaka M. MR measurement of visceral fat: assessment of metabolic syndrome. *Magn Reson Med Sci*. 2006 Dec;5(4):207-10
32. Ross R. Magnetic resonance imaging provides new insights into the characterization of adipose and lean tissue distribution. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:778-85
33. Thomas EL, Bell JD. Influence of undersampling on magnetic resonance imaging measurements of intra-abdominal adipose tissue. *Int J Obes* 2003;27:211-8
34. Tai ES, Lau TN, Ho SC, Fok AC, Tan CE. Body fat distribution and cardiovascular risk in normal weight women. Associations with insulin resistance, lipids and plasma leptin. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000; 24(6):751-7

NEUROENDOKRINA REGULACIJA TELESNE TEŽINE

Dragan Micić¹ i Katarina Čubrilo²

¹ *Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije,*

² *Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije*

Adresa autora:

Profesor Dr Dragan Micić,

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, 11000 Beograd, Dr Subotića 13

E mail: micicd@eunet.yu

NEUROENDOCRINE CONTROL OF BODY WEIGHT

Dragan Micić¹ i Katarina Čubrilo²

¹ *Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia*

² *Institute of Gynecology, Clinical Center of Serbia*

Author's address:

Dragan Micić,

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia, Dr Subotića 13, 11 000 Beograd

E-mail: micicd@eunet.yu

SAŽETAK

Tokom proteklih godina problem gojaznosti zadobija globalne razmere. Na polju nauke to se reperkutuje značajnim napretkom u razumevanju molekularnih signala koji učestvuju u regulaciji telesne težine. Sada je već jasno da je za preciznu regulaciju energetske homeostaze neophodno sadejstvo perifernih i centralnih činilaca. Ovaj rad ima za cilj da objasni međusobne interakcije kratkotrajnih i dugotrajnih signala, kao perifernih i anoreksigenih i oreksigenih peptida, kao centralnih regulatora energetske homeostaze. Kratkotrajni signali, koji većinom potiču iz GIT-a, učestvuju u izazivanju osećaja sitosti i vode završetku obroka. Dugotrajni signali, insulin i leptin, se sintetišu proporcionalno energetskom unosu i sadržaju masnog tkiva u telu. Njihova osnovna uloga je prenos signala sa periferije, aferentnim vlaknima, u delove CNS-a odgovorne za regulaciju energetske homeostaze, od kojih je najznačajniji hipotalamus (tačnije nucleus arcuatus). U ventromedijalnom delu nc. arcuatus-a, sintetiše se NPY, moćni oreksigen, dok se u dorzolateralnim delovima sintetišu melanokortini, koji imaju anoreksigeno dejstvo. Insulin i leptin direktno utiču na ekspresiju NPY i POMC gena u hipotalamusu, u skladu sa efektima kratkotrajnih signala na izazivanje osećaja sitosti.

Kratkotrajni i dugotrajni signali na periferiji, zajedno sa NPY i POMC u CNS-u učestvuju u mehanizmu negativne povratne sprege koji ima ključnu ulogu u regulaciji energetske homeostaze.

Ključne reči: gojaznost, ghrelin, leptin, insulin, neuropeptid Y, melanokortini (POMC), GUT peptidi, endokanabinoidni sistem, energetska homeostaza.

ABSTRACT

During past years, the epidemic of obesity became a global problem. In the field of science, solving this global problem, lead to significant approaches in understanding the molecular signals in the weight regulation.

It is absolutely clear now that the cooperation between peripheral and central factors is needed for the energy homeostasis regulation.

The aim of this article is to explain the complex interreactions between short-term and long-term signals, as well as peripheral and anorexigenic and orexigenic peptides as central regulators of the energy homeostasis.

Short-term signals, whose origins are mostly from GIT, are involved in producing the effect of satiety and lead to ending the meal.

Long-term signals, insulin and leptin, are synthesized proportionally to the energy intake and the presence of fat tissue in the body. Their main role is to transport signals from periphery, by afferent neurons, to the parts of CNS responsible for the energy homeostasis regulation, especially hypothalamus (precisely nucleus arcuatus).

Neuropeptide Y, the powerful orexigen, is produced in the ventro-medial part of nc. arcuatus, while melanocortins are synthesized in dorso-lateral parts and have anorexigenic effects.

Insulin and leptin directly effect the neuropeptide Y and POMC gene's expression in hypothalamus, in coordination with the short-term signals' effects to producing the feeling of satiety.

Short- and long-term signals in periphery, together with neuropeptide Y and POMC in CNS participate in the negative feed-back mechanism, which has the main role in the energy homeostasis regulation

Key words: obesity, ghrelin, leptin, insulin, neuropeptide Y, melanocortins (POMC), GUT peptides, endocannabinoid system, energy homeostasis.

Postoje jasni dokazi da su telesna težina i telesni sadržaj masti dobro regulisani. Uprkos činjenici da postoje velike dnevne varijacije u količini unete hrane, telesna težina teži da se održi u relativno uskim granicama. Istraživanja na polju regulcije unosa hrane u hirurški spojenih parabiotskih životinja, kod kojih cirkulišuće supstance mogu da prelaze iz jedne životinje u drugu, podržavaju hipotezu da humoralni faktor ili faktori učestvuju u regulaciji ponašanja u ishrani i samim tim regulaciji telesne težine (1). Identifikacija neuronalnih krugova u hipotalamusu čija aktivacija nedvosmisleno utiče na energetska ravnotežu postavila je osnove teorije o neuroendokrinoj regulaciji telesne težine. Dodatno saznanje da su ovi centralni efektorski putevi regulisani od strane humoralnih signala koji se sintetišu proporcionalno telesnim depovima masti, uključujući i insulin i leptin, kao dugotrajne signale koji regulišu unos hrane, omogućava da se zaokruži slika o tome kako se postiže energetska homeostaza (2).

Koncept da humoralni signali, koji se generišu proporcionalno telesnim energetskim depovima, učestvuju u mehanizmu negativne povratne sprege zajedno sa delovima mozga odgovornim za kontrolu unosa hrane i energetska potrošnju, prvi je predložio Gordon Kennedy pre oko 50 godina. On je pretpostavio da ako mozak mora da angažuje kompenzatorne mehanizme, koji utiču na energetska ravnotežu, kada postoji pretnja da se naruši stabilnost depoa masti u telu, neophodno je da najpre primi aferentne signale srazmerno trenutnom nivou masti u telu. Nekoliko kriterijuma mora da bude zadovoljeno da bi se smatralo da navedeni aferentni signal učestvuje u održavanju energetske homeostaze:

- Signal treba da cirkuliše u plazmi u koncentraciji proporcionalnoj sadržaju masti u telu i treba da prolazi hematoencefalnu barijeru u koncentraciji srazmerno njegovom cirkulišućem nivou.

- Administracija potencijalnog signala u cirkulaciju ili direktno u mozak treba da ima za posledicu redukciju unosa hrane i da stimuliše gubitak u telesnoj težini, dok njegov deficit treba da ima suprotni efekat.

- Neophodno je da se signalni prenosni sistem, koji omogućava ispoljavanje dejstva datog signala, može identifikovati u delovima mozga odgovornim za kontrolu unosa hrane i regulaciju telesne težine.

Do danas je poznato da hormoni insulin i leptin zadovoljavaju svaki od navedenih kriterijuma (2).

ADIPOZNI SIGNALI: INSULIN I LEPTIN KAO DUGOTRAJNI SIGNALI KOJI REGULIŠU UNOS HRANE I ENERGETSKU HOMEOSTAZU

Na ulogu insulina u kontroli energetske homeostaze od strane CNS-a prvi su ukazali Woods i Porte tokom ranih sedamdesetih godina (3). Oni su postavili hipotezu da je insulin tzv. *dugotrajni signal* koji reguliše unos hrane i energetske homeostazu. Od tada su pronađeni brojni podaci koji podržavaju ovu hipotezu (4).

Sekrecija insulina od strane beta-ćelija pankreasa stimulirana je unosom hrane. To je koordinisana akcija posredovana aktivacijom parasimpatičkih nerava koji inervišu pankreas, zatim direktnim dejstvom unetih nutrijenata, posebno glukoze i amino kiselina, kao i stimulacijom od strane hormona sa periferije kao što su GIP i GLP-1 (5). I nivo insulina u plazmi tokom gladovanja, kao i insulinski odgovor na uneti obrok stoje u korelaciji sa telesnim mastima. Shodno tome, tokom dvadeset četvoročasovnog perioda, ukupna sekrecija insulina i koncentracija insulina u sistemskoj cirkulaciji su proporcionalni kako telesnom sadržaju masti, tako i skorom unosu karbohidrata i proteina (6). Dijetne masti ne stimulišu sekreciju insulina (6), iako se čini da je prisustvo nekih masnih kiselina neophodno za kompletan insulinski sekretorni odgovor na glukozu (7).

Do sada su insulinski receptori identifikovani u različitim delovima CNS-a odgovornim za regulaciju ponašanja u ishrani, uključujući tu i *nc. arcuatus* u hipotalamusu (8). Iako neuroni CNS-a ne proizvode insulin, ovaj hormon prolazi hematoencefalnu barijeru specifičnim receptor-posredovanim mehanizmom koji se aktivira kada se postignu visoke koncentracije insulina (9). Ovaj transport insulina u CNS nije brz, već se odigrava tokom nekoliko sati nakon što se cirkulišuće koncentracije insulina povećaju, ukazujući na taj način na ulogu insulina u dugotrajnoj regulaciji telesnih masti (1).

Efekti insulina na smanjenje unosa hrane uključuju interakciju nekoliko hipotalamusnih neuropeptida, kao što su NPY i melanokortin ligandi i njihovi receptori, koji su takođe uključeni i u regulaciju ponašanja u ishrani posredovanu leptinom (10, 11), o čemu će biti više reči u narednim poglavljima. U eksperimentu koji je imao za cilj da ispita ulogu insulina u mozgu u stanjima deficita insulina, insulin je ubrizgavan u moždane komore insulin-deficijentnih dijabetičnih pacova u dovoljno malim dozama da ne utiče na koncentraciju cirkulišućeg insulina i nivoa glukoze. Povećanje unosa hrane poznato kao dijabetična hiperfagija je redukovano za 50% infuzijom insulina, ukazujući tako da centralni insulinski deficit doprinosi, ali nije jedini odgovoran za hiperfagiju u ovom modelu dijabetesa (12).

Pored uloge insulina u sprečavanju unosa hrane, on povećava i simpatičku nervnu aktivnost i dovodi do povećane energetske potrošnje (13, 14). Šta više insulin može da modulira energetske ravnoteže inhibicijom energetskog unosa i povećanjem termogeneze.

Pokazana je značajna interakcija insulina kao dugotrajnog signala u regulaciji energetske ravnoteže sa kratkotrajnim signalom sitosti holecistokininom (CCK). Administracijom

insulina u CNS babuna u dozama koje same po sebi ne dovode do značajnog smanjenja unosa hrane, a dozvoljavaju i aplikaciju malih doza CCK intravenski ili intraventrikularno (15, 16), došlo je do smanjenja energetskeg unosa za više od 50% kada je upotrebljena kombinacija insulina i CCK, ukazujući da se senzitivnost na efekat CCK u indukovanju sitosti povećava dejstvom insulina u mozgu.

Obzirom na gore navedeno, postoje jasni dokazi koji podržavaju stav da insulinski signali u mozgu ograničavaju unos hrane i da na duže staze insulinska sekrecija funkcioniše kao negativni feedback signal skorijeg energetskeg unosa i telesne masti. Ipak, obzirom na periferne anaboličke efekte insulina na povećanje sinteze lipida i njihovog skladištenja, pojavljuje se oprečno mišljenje da insulin izaziva povećanje telesne težine i gojaznost. Ovde je neophodno napraviti razliku između odgovora insulina na obroke u kojima koncentracija cirkulišućeg insulina brzo raste, a zatim se vraća na bazalni nivo tokom kratkog vremenskog perioda i hronične hiperinsulinemije koja je rezultat kompenzacije beta-ćelija na insulinsku rezistenciju (1). U ljudi povećana insulinska sekrecija kao odgovor na glikozu više je predviđajući faktor za dobijanje u telesnoj težini nižeg stepena, nego kao faktor koji vodi u značajniji dobitak u telesnoj težini i gojaznost (17). U prilog tome ide i činjenica da se nakon obroka insulin najvećim delom transportuje u hipotalamus u poređenju sa ostalim regionima u mozgu, a hipotalamusni sadržaj insulina raste nakon visoko karbohidratnih obroka, ali ne i nakon visoko masnih obroka (18). Ovo je najviše zahvaljujući tome što je značajno manji odgovor insulina kada se konzumiraju visoko masni obroci (6). Efekti smanjene insulinske sekrecije i redukovanoeg insulinskog transporta tokom konzumiranja visoko masnih obroka, mogu da budu predviđajući faktori u povećanju telesne težine i razvoju gojaznosti (19, 20, 21, 22).

Još je 1953. godine Kennedy predložio da je dobijanje u telesnoj težini regulisano tokom dužeg vremenskog perioda humoralnim faktorom koji produkuju adipociti, a čija je produkcija srazmerna količini lipidnih depoa u masnom tkivu (23) (tzv. Lipostatička teorija). Leptin je otkriven 1994. godine, kada je kloniran gen odgovoran za gojaznost u *ob/ob* miševa (24). Ovaj gen se prvenstveno eksprimuje u masnom tkivu i kodira protein od 16 kDa poznat kao leptin (1). Administracija leptina dovodi do smanjenja unosa hrane i indukuje gubitak u telesnoj težini u pacova (25,26). Leptin takođe učestvuje i u regulaciji energetske potrošnje obzirom da se njegovom administracijom postiže značajniji gubitak u telesnoj težini nego što bi se mogao objasniti samo smanjenjem unosa hrane (27, 28). Ovaj uticaj na povećanje energetske potrošnje može se objasniti aktivacijom simpatičkog nervnog sistema (29, 30). Centralna administracija leptina u treću komoru rhesus majmuna povećava cirkulišuću nivo simpatičkog neurotransmitera, norepinefrina, u roku od 30 min i dovodi do lagane redukcije unosa hrane koja se održava duže od 24 h (31).

Ljudi sa mutacijama koje uslovljavaju kompletan deficit leptina (32, 33) ili sa defektnim leptinskim receptorima (34) pokazuju značajnu hiperfagiju i gojaznost. Male doze leptina kod leptin-deficijentnih pacijenata, redukuju hiperfagiju i uslovljavaju gubitak u telesnoj težini isključivo na račun telesne masti (35), dok administracija leptina ljudima bez leptinske deficijencije indukuje skroman i varijabilan gubitak u telesnoj težini (36, 37).

Činjenica da je nivo leptina povišen u najvećem broju gojaznih dovela je do hipoteze da je većina gojaznih subjekata rezistentna na dejstvo leptina (25). Rezistencija na leptin može biti rezultat smanjenog transporta leptina u CNS (38, 39) ili oštećenja leptinskog receptora (40, 41).

Koncentracije cirkulišućeg leptina su u visokoj korelaciji sa sadržajem masti u telu kod ljudi (42, 43, 44) i životinja (42, 45, 46). Postoje razlike po polu u nivoima cirkulišućeg leptina. Naime koncentracije cirkulišućeg leptina su tri do četiri puta veće kod žena nego kod muškaraca srazmerno BMI (47, 48). Ova razlika perzistira i nakon korekcije zbog većeg sadržaja masnog tkiva u žena i čini se da se ne može objasniti ni dejstvom ženskih reproduktivnih hormona; tome u prilog govori i činjenica da se koncentracije leptina u plazmi ne razlikuju između žena u pre- i postmenopauzalnom periodu i da hormonska supstitucionarna terapija ne utiče na vezu leptina i telesnih masti (48). Moguće je da razlika na nivou polova potiče od inhibicije androgenima i / ili razlike u distribuciji masnog tkiva kod žena i muškaraca (1).

Uprkos bliskoj korelaciji između cirkulišućih koncentracija leptina i telesne masti, nivoi leptina u plazmi opadaju nezavisno od diskretnih promena u sadržaju telesne masti tokom kratkog perioda gladovanja (49, 50) ili tokom restrikcije energetske unosa (51, 52), a rastu tokom ponovnog unosa hrane (50, 53) ili tokom prekomerne ishrane (54). Ova akutna smanjenja produkcije leptina, nezavisna od sadržaja masnog tkiva, kao odgovor na energetske deficit, očekivalo bi se da dovedu do povećanja energetske unosa i skladištenja energije pre nego što depoi masti u telu značajno iscrpe. Brojne studije su pokazale da insulin i glikoza mogu da modulišu sekreciju leptina. Insulin povećava ekspresiju gena za leptin i sekreciju leptina *in vitro* i *in vivo* (26). Tako infuzija glikoze povećava nivo leptina u plazmi u rhesus majmuna (55), a infuzija insulina u dozama koje produkuju suprafiziološki (56) ili fiziološki (57) nivo insulina povećava cirkulišuće koncentracije leptina u ljudi nakon nekoliko časova infuzije. Nekoliko studija je pokazalo da je redukcija cirkulišućih nivoa leptina, kao odgovor na energetske restrikciju, dobro korelisana sa sniženjem nivoa glikoze u plazmi (51, 52, 58). Nivo leptina u cirkulaciji brzo opada po nastupanju hiperglikemije u pacova kod kojih se beta-ćelijskim toksinom streptozotocinom izazove insulin-deficijentni dijabetes. Takođe nivo leptina se normalizuje po normalizaciji nivoa glikoze primenom insulinske terapije (59, 60). Zanimljivo je i to da pad nivoa leptina kod dijabetičnih pacova može da predupredi nastanak hiperfagije infuzijom insulina u maloj dozi putem implantirane osmotske minipumpe (61). Ovi rezultati ukazuju na značajan doprinos leptina u malim dozama na razvoj dijabetične hiperfagije. Mehanizam kojim insulin i glikoza utiču na produkciju leptina od strane masnog tkiva je u fokusu brojnih istraživanja. Serije *in vitro* studija vođene na izolovanim adipocitima pokazale su da kada je blokiran transport glikoze ili glikoliza, insulinom stimulirana ekspresija gena za leptin i sekrecija leptina su inhibirane proporcionalno oštećenju upotrebljivosti glikoze (62). Inhibicija ekspresije gena za leptin i njegove sekrecije nastaje uprkos prisustvu insulina u mediju u koncentraciji koja odgovara gornjoj granici fizioloških doza (62), pokazujući na taj način da insulinom posredovan metabolizam glikoze, a ne insulin *per se*, stimuliše produkciju leptina. Ostali eksperimenti su pokazali da anaerobni

metabolizam glikoze do laktata ne dovodi do stimulacije sekrecije leptina (63) i predložili da glikoza mora ući u anaerobni metabolizam do CO₂ u mitohondrijama da bi se povećala produkcija leptina u masnom tkivu (64).

Koncentracija leptina u cirkulaciji pokazuje dnevnu šemu sa naglašenim noćnim pikom (65). Ova dnevna šema varijacija koncentracije leptina u cirkulaciji se ne odnosi na osobe koje ne jedu (49, 57). U stvari cirkulišuća koncentracija leptina opada i ostaje niska 4-6 sati nakon obroka (6). Vreme noćnog pika varira u zavisnosti od toga kada je poslednji obrok unet (66). Shodno tome dnevni ritam leptina nije istinski cirkadijalni ritam nalik ritmu sekrecije kortizola ili hormona rasta.

Ipak čini se da najznačajniji doprinos u dnevnom ritmu leptina i uticaju energetskeg unosa na nivo leptina u cirkulaciji daje insulin stimulacijom metabolizma glikoze u masnom tkivu (26, 67).

Pored leptina, postoje i druge supstance sintetisane od strane adipocita ili regulatori metabolizma adipocita koji imaju uticaj na održavanje energetske homeostaze. Takav je i adiponektin, čije su koncentracije kod ljudi u negativnoj korelaciji sa koncentracijom insulina tokom gladovanja i u pozitivnoj korelaciji sa insulinskom senzitivnošću (68, 69, 70, 71). Administracija adiponektina indukuje gubitak u telesnoj težini u miševa koji konzumiraju hranu sa visokim sadržajem masti, bez smanjenja unosa hrane. Ovaj efekat adiponektina u vezi je sa povećanom oksidacijom masti u skeletnim mišićima (72).

Postoji značajna interakcija leptina, kao dugotrajnog regulatora i kratkotrajnog signala sitosti CCK. U eksperimentu koji podržava ovu činjenicu, doza perifernog CCK koja je kratkotrajno redukovala unos hrane za više od 50% u uhranjenih pacova je bila nedovoljna da smanji veličinu obroka u pacova u kojih su nivoi cirkulišućeg leptina bili smanjeni gladovanjem tokom 48 h. Ipak, kada je pad nivoa leptina u pacova koji su gladovali bio sprečen administracijom leptina u niskoj dozi u cilju da dostigne nivo leptina u *ad libitum* – uhranjenih životinja, sposobnost CCK da smanji unos hrane u životinja koje su gladovale je bila ponovo uspostavljena (73). Sinergistička akcija leptina i CCK na unos hrane je pokazana i u još nekim studijama (74, 75, 76, 77, 78), opravdavajući na taj način činjenicu da postoji integracija dugotrajnih i kratkotrajnih signala koji regulišu energetske homeostazu.

GASTROINTESTINALNI HORMONI KAO KRATKOTRAJNI SIGNALI KOJI REGULIŠU UNOS HRANE I ENERGETSKU HOMEOSTAZU

Kratkotrajni signali najvećim delom potiču iz GIT-a. Brojni gastrointestinalni hormoni učestvuju u regulaciji unosa hrane. Sledeće supstance su identifikovane kao GUT hormoni (hormoni GIT-a): ghrelin, holecistokinin (CCK), glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1), gastrin rilizing polipeptid (GRP, bombesin), peptid YY (PYY), pankreatični polipeptid (PP) i oxyntomodulin (Oxm). Izuzev skoro otkrivenog ghrelina, ovi peptidi uglavnom dovode do prestanka unosa hrane (79). Vrlo je važno imati u vidu da su ovi GI peptidi i njihovi receptori takodje prisutni i u delovima CNS-a odgovornim za regulaciju ponašanja u ishrani. Mnogi GI peptidi, koji dovode do smanjenja unosa hrane kada se aplikuju na periferiji, imaju isti

efekat, ali u mnogo manjim dozama kada se aplikuju direktno u mozak. Ipak je nejasno da li ovi peptidi svoje dejstvo prvenstveno ispoljavaju na nivou periferije, u CNS ili na obe lokacije. Najverovatnije je da produkcija i dejstvo GI peptida kako na periferiji tako i u CNS predstavlja paralelne puteve koji modulišu ponašanje u ishrani (1).

Prvi put je 1973. godine kod pacova (80), a ubrzo posle toga i kod primata (81, 82) i čoveka (83, 84) pokazano smanjenje veličine obroka nakon egzogene administracije CCK. CCK se oslobađa iz endokrinih ćelija mukoze proksimalnih delova tankog creva. Njegova sekrecija je najvećim delom stimulisana dijetnim mastima, aminokiselinama i malim peptidima oslobođenim tokom proteinske digestije. CCK inhibira unos hrane aktivacijom CCKA receptora. Antagonisti CCKA receptora dovode do povećanja veličine unetog obroka u majmuna (85). CCK verovatno prenosi signale vagusnim aferentnim vlaknima do mozga, delujući na receptore lokalizovane u pilorusu i jetri. Obzirom da CCK usporava želudačno pražnjenje (86), neki od njegovih efekata na smanjenje unosa hrane mogu se pripisati i dužem zadržavanju hrane u stomaku.

CCK se takođe proizvodi i u CNS, u regionima odgovornim za regulaciju unosa hrane, a oslobađa se iz hipotalamusnih neurona tokom hranjenja (87). Administracija CCK u moždane komore inhibira unos hrane kod primata (88) u dozama nedovoljnim da ispolji svoj efekat kada se aplikuje periferno (89). Specifični agonista CCKA receptora redukuje unos hrane (90), predlažući na taj način da se centralni efekti CCK takođe odigravaju preko CCKA receptora. Iako CCK redukuje veličinu obroka, dugotrajna periferna administracija CCK ne dovodi do redukcije celokupnog energetskeg unosa niti do indukcije gubitka u telesnoj težini (91). U studiji predvođenoj West-om i Woods-om (92), ponovljena administracija CCK kada su obroci već bili započeti, dovela je do smanjenja veličine samog obroka u pacova; ipak broj pojedjenih obroka se uvećao i posle inicijalnog perioda adaptacije, celokupni energetskeg unos je ostao nepromenjen, a gubitak u telesnoj težini minimalan. Prema tome, iako CCK deluje kao kratkotrajni signal koji dovodi do inhibicije unosa hrane izazivajući osećaj sitosti i smanjujući veličinu obroka, tokom vremena ova dejstva kratkotrajnih signala bivaju nadoknađena redukcijom uputstava od strane dugotrajnih regulatora energetske homeostaze, što dovodi do redukcije dugotrajnih signala kao posledica CCK-indukovanog smanjenja energetskeg unosa (1).

Gukagonu sličan peptid-1 (GLP-1) sekretuju endokrine L-ćelije u ileumu (93), kao odgovor na ulaz nutrijenata u tanko crevo. GLP-1 zajedno sa GIP doprinosi sekreciji insulina indukovanoj nutrijentima (5) i stoga se može smatrati "incretin" hormonom. Intravenska administracija GLP-1 izaziva osećaj sitosti u ljudi (94, 95). Sa jedne strane ovaj efekat GLP-1 postiže inhibicijom gastričnog pražnjenja (95, 96), a sa druge strane on inhibira unos hrane vezujući se za GLP-1 receptore na aferentnim vlaknima u jetri i/ili GIT-u i aktivira vagalne aferentne nerve u CNS-u (1). Intraventrikularna administracija GLP-1 inhibira unos hrane (97,98), a centralna administracija GLP-1 antagonista povećava unos hrane u glodara (97, 99), ukazujući na taj način na ulogu endogenog GLP-1 u regulaciji unosa hrane.

Gastrin-rilizing polipeptid (GRP/bombesin), sekretuju endokrine ćelije gastrične mukoze i to je homolog peptida bombezina koji je prvi put izolovan iz žlezda u koži

vodozemaca (100). GRP reguliše sekreciju gastrina, odlaže gastrično pražnjenje, njegova periferna administracija (kao i bombezina) inhibira unos hrane kod životinja (101), a intravenska infuzija redukuje apetit i unos hrane u ljudi (102). Ipak, intracerebroventrikularna injekcija GRP u dozama koje ne dovode do perifernih efekata, smanjuje veličinu obroka u babuna (103), ukazujući na taj način na moguću centralnu ulogu GRP i njemu sličnih peptida u regulaciji unosa hrane.

Peptid YY, pripada NPY porodici peptida, a proizvode ga gut endokrine ćelije i oslobađaju u cirkulaciju nakon obroka (104). Periferna administracija PYY smanjuje apetit (105). U humanih dobrovoljaca, infuzija PYY u malim postprandijalnim koncentracijama redukuje unos hrane za 30% u placebo- kontrolisanoj double-blind crossover studiji (106). Ovi podaci pokazuju da PYY fiziološki inhibira apetit u ljudi i ukazuju na njegovu važnost u svakodnevnoj regulaciji unosa hrane. Interesantno je da gojazne osobe imaju niže bazalne vrednosti PYY tokom gladovanja i pokazuju smanjeni postprandijalni porast istog (107). Postoji visoka negativna korelacija između PYY i indeksa telesne mase (BMI) ($r=-0,89$, $n=24$, $P<0,001$). Kalorijski unos tokom ručka dva sata nakon infuzije PYY smanjen je za 30% kod gojaznih ($P<0,0005$) i za 31% kod mršavih osoba ($P<0,0001$). Infuzija PYY takođe dovodi do značajnog smanjenja kumulativnog 24-h kalorijskog unosa kako u gojaznih tako i u mršavih osoba (107).

Pankreatični polipeptid (PP), sekretuju PP ćelije Langerhansovih ostrvaca pankreasa. Primećeno je da PP dovodi do redukcije apetita na nekoliko životinjskih modela (108, 109, 110, 111). PP receptor (Y4R) prisutan je i u moždanim ćelijama i u nucleus arcuatus-u (112), regionima mozga koji su uključeni u regulaciju apetita. 90-minutna infuzija 10 pmol/kg/min PP u zdravih dobrovoljaca dovodi do redukcije unosa hrane tokom 24 h za 25,3% +/- 5,8% (113).

Još važnije je to da je energetska unos, sudeći po dnevnicima ishrane, bio značajno redukovan kako uveče tokom studije, tako i narednog jutra (113).

Oxyntomodulin (Oxm), je post-translacioni produkt preproglukagona u intestinumu i CNS-u (114). Intravenska infuzija Oxm u 13 zdravih subjekata u randomiziranoj placebo-kontrolisanoj double-blind crossover studiji značajno je dovela do redukcije kalorijskog unosa *ad libitum* (smanjenje unosa za 19,3% +/- 5,6%, $P<0,01$) i značajnog smanjenja osećaja gladi, dok je kumulativni 12-h kalorijski unos takođe značajno smanjen (smanjenje unosa za 11,3% +/- 6,2%, $P<0,05$). Nivo ghrelina tokom gladovanja, za vreme infuzije Oxm, bio je značajno suprimovan (44% +/- 10%, $P<0,01$) (115).

Ghrelin, je hormon koji se sintetiše u stomaku (116). Prvi put je ghrelin identifikovan na osnovu njegove stimulacije sekrecije hormona rasta (GH) preko GH- sekretagognih receptora u ljudi i životinja (117, 118). Produkcija ghrelina se takođe vrši i u hipotalamusu (119). Cirkulišuće koncentracije ghrelina rastu tokom gladovanja (120), redukuju se tokom prisustva nutrijenata u stomaku (120) i niže su u gojaznih nego u mršavih osoba (121). Suprotno anoreksigenom efektu ostalih GI peptidnih hormona, periferna ili centralna administracija ghrelina povećava unos hrane u glodara, dok administracija antitela na ghrelin inhibira hranjenje (120, 122, 123). Centralna administracija ghrelina takođe povećava

hipotalamičnu ekspresiju NPY (123), o kome će biti reči u narednom poglavlju. Dnevna periferna administracija ghrelina indukuje progresivni porast telesne mase u pacova, što bi se moglo objasniti hroničnim sniženjem oksidacije masti, kao posledica povećanja respiratornog količnika (120). Obzirom da ghrelin-indukovano povećanje masnog tkiva nastaje tokom jednonedeljnog tretmana, postoji mogućnost da ghrelin učestvuje u dugotrajnoj regulaciji telesne mase (1).

Pored gore pomenutih perifernih kratkotrajnih i dugotrajnih signala u regulaciji energetske homeostaze neosporna je njihova povezanost sa specifičnim delovima CNS-a odgovornim za regulaciju energetskog unosa.

Na jasnu ulogu specifičnih hipotalamusnih delova koji učestvuju u regulaciji telesne težine i energetske homeostaze ukazali su, sada već klasični eksperimenti, Anand-a i Brobeck-a (124). Ove studije prvi put su pokazale da elektrolitička ablacija ventromedijalnog hipotalamusa vodi u hiperfagiju i gojaznost, a destrukcija lateralnog hipotalamusa u hipofagiju i pothranjenost, dajući svoj doprinos usvajanju hipoteze o ulozi dvojnog centra hranjenja u regulaciji telesne težine (124).

CENTRALNI EFEKTORSKI PUTEVI KOJI KONTROLIŠU ENERGETSKU HOMEOSTAZU: ANOREKSIGENI I OREKSIGENI ČINIOCI

Jedan od malobrojnih delova mozga koji sadrži visok nivo leptinskih i insulinskih receptora svakako je nucleus arcuatus. Značaj nucleus arcuatusa u hipotalamusu tim je veći što su dva ključna neuronalna sistema (anoreksigeni i oreksigeni) uključena u održavanje energetske homeostaze, takođe smeštena u ovom delu mozga.

Neuropeptid Y (NPY), je moćan oreksigen koji redukuje energetske potrošnje i ponovljenom centralnom administracijom indukuje gojaznost u glodara. U hipotalamusu, NPY se prvenstveno sintetiše u neuronima lokalizovanim u ventromedijalnom delu nucleus arcuatusa. Ove nervne ćelije se aktiviraju kao odgovor na negativan energetski balans (npr. kalorijska restrikcija ili gladovanje) (2). Obzirom na moćne oreksigene efekte NPY, aktivacija NPY neurona može da doprinese hiperfagiji indukovanoj gubitkom telesnih masti, mada je precizan doprinos NPY u ovom efektu još uvek nejasan (125, 126).

Melanokortini, peptidi izvedeni od proopiomelanokortin (POMC) prekursorskog molekula (127), koji se sintetiše u neuronima lokalizovanim više u dorzolateralnim delovima nucleus arcuatusa, se suprotstavljaju efektima NPY. Farmakološkom administracijom melanokortina, kao što je alfa-melanocit- stimulišući hormon (alfa-MSH), direktno u moždane komore izaziva akutno smanjenje unosa hrane i promoviše gubitak u telesnoj težini (128). Dokaz da su ovi POMC neuroni uključeni u regulaciju energetske homeostaze potiče od činjenice da hronična kalorijska restrikcija i akutna energetska deprivacija redukuju ekspresiju POMC gena u nucleus arcuatus-u (129, 130), dok farmakološka blokada CNS melanokortin receptora uzrokuje hiperfagiju i dobitak u telesnoj težini (128). Prema tome, NPY i melanokortini imaju suprotne efekte na energetski balans i NPY i POMC neuroni su recipročno regulisani u odgovoru na negativan energetski balans. Efekat gubitka telesne težine vodi istovremenom povećanju NPY i smanjenju melanokortinskih signala u hipotalamusu

i čini se igra ključnu ulogu u prilagođavajućem ponašanju i autonomnim odgovorima koji dovode do oporavka istrošenih masnih depoa.

Dosadašnji podaci sugerišu da regulacija kako NPY, tako i POMC neurona u odgovoru na promene u sadržaju telesnih masti uključuje i promenu u signalima koje šalju insulin i leptin (2). Na primer, efekat gladovanja na povećanje ekspresije NPY gena samo u nucleus arcuatusu (a ne u ostalim delovima mozga), može biti inhibiran direktnom administracijom ili insulina (131) ili leptina (132) u mozak. Administracija leptina životinjama koje su gladovale povećava hipotalamičnu ekspresiju POMC gena, dok genetska deficijencija leptina snižava nivo POMC mRNA na način koji je suprotan onom kod administracije leptina (129). Ova zapažanja pružaju kompletnu podršku modelu u kome promene u sadržaju masnog tkiva aktiviraju mehanizam negativne povratne sprege, koji putem visoko koordinisanog seta regulatornih odgovora u okviru NPY i POMC neurona u nucleus arcuatus-u, reguliše promene u unosu hrane i energetskej potrošnji (133). Redukcijom signala od strane masnog tkiva, period energetskeg deficita aktivira NPY i istovremeno inhibira POMC neurone, što dovodi do porasta unosa hrane dok deficit ne bude korigovan. Suprotno, nevoljno prehranjivanje u normalnih pacova, (npr. infuzijom nutrijenata direktno u stomak), izaziva anoreksiju putem mehanizma koji je zavisao od povećanja signala od strane melanokortinskih receptora (134).

Fascinirajući aspekt efekta melanokortina u regulaciji energetske homeostaze postignut je kada je izolovan endogeni antagonist melanokortinskih receptora, koji se takođe sintetiše u hipotalamičnim neuronima. Poznat kao agouti-related peptid (AgRP) (135), ovaj molekul, tokom centralne infuzije, indukuje smanjenje unosa hrane putem blokade hipotalamičnih melanokortin receptora. Neuronalni AgRP se sintetiše prvenstveno (ali ne i jedino) u neuronima nucleus arcuatus-a koji sadrže NPY i svi NPY neuroni u ovom delu mozga koeksprimuju AgRP. Ovi NPY/ AgRP neuroni su stoga značajno specijalizovani, obzirom na njihovu sposobnost da povećaju unos hrane ne samo povećanjem NPY signala, već i smanjenjem melanokortinskih signala. Kao i NPY, i ekspresija AgRP je snažno indukovana kako stanjima negativnog energetskeg balansa tako i genetskom deficijencijom leptina (135). Skorija istraživanja čak sugerišu da NPY/ AgRP neuroni takođe vrše direktan uticaj na inhibiciju ekspresije melanokortina u susednim POMC neuronima.

ENDOKANABINOIDNI SISTEM U REGULACIJI ENERGETSKOG BALANSA

U poslednjih nekoliko godina endokanabinoidni sistem je postao tkz. vruća tema u razumevanju endokrinih regulatornih mehanizama i posebno u regulisanju energetske homeostaze organizma. Otkriće kanabinoidnih receptora, CB1 i CB2, koji su u prvi mah otkriveni kao molekularni cilj za psihotropne komponente biljke Cannabis sativa, i razjašnjenje njihove uloge u fiziološkoj modulaciji mnogih centralnih i perifernih funkcija omogućilo je dalje razumevanje kompleksnog mehanizma energetske homeostaze i dovelo do razvoja lekova za lečenje gojaznosti. CB2 receptori su uglavnom eksprimirani u imunim ćelijama, dok su CB1 receptori vezani sa G protein ugavnom eksprimirani u mozgu. CB1

receptor je eksprimiran u hipotalamusu i u hipofiznoj žlezdi i njegova aktivacija modulira sve endokrine hipotalamo-periferne endokrine osovine. Endokanabinoidni sistem učestvuje u kontroli apetita, unosu hrane i energetske ravnoteži i može da modulira nagrađujuće dejstvo hrane kroz delovanje na specifične mezolimbicke strukture u mozgu. U hipotalamusu, CB1 receptor i endokanabinoidi su integrisane komponente mreže koja učestvuje u kontroli apetita i unosa hrane (136).

Endokanabinoidni sistem je sačinjen od sledećih komponenti: kanabinoidni receptori, endogeni lipidni ligandi (endokanabinoidi) i mašinerije za njihovu biosintezu i metabolizam.

Značaj endokanabinoidnog sistema u regulaciji unosa hrane i energetskog metabolizma se ogleda i u sledeće dve činjenice: prvoj, da postoji tokom evolucije visoki stepen očuvanja ovog sistema u regulaciji odgovora na unos hrane (137) i drugoj, da je visoki nivo endokanabinoida od kritične važnosti za inicijaciju sisanja kod novorođenčeta (138).

Prvi endogeni endokanabinoid je otkriven 1992. godine i nosi naziv anandamid (139) a zatim i drugi kao što je to: 2-arahidonoil glicerol (2-AG). Oba endokanabinoida su derivati arahidonske kiseline i imaju sposobnost da se vezuju za CB1 i CB2 receptore, sa različitim stepenom afiniteta i aktivacije. U toku zadnjih nekoliko godina opisano je nekoliko novih bioaktivnih lipidnih medijatora koji deluju vezujući se za CB1 i/ili CB2 receptore (140).

Rane studije su pokazale da korišćenje niskih doza endokanabinoida dovodi do značajnog povećanja u unosu hrane u animalnim modelima. Korišćenje visokih doza dovodi do pada u unosu hrane usled sedativnog efekta endokanabinoida. Rane pionirske studije sa primenom egzogenih kanabinoida u ljudi su pokazale da njihov stimulišući efekat na razvoj gladi nestaje tokom vremena, dok drugi mogući metabolički efekti ostaju da traju duže (141).

Navedeni oreksigeni efekat marihuane je iskorišćen za razvoj leka Dronabinol-a, koji se koristi za terapiju nauzeje i povraćanja kod hemioterapije, zatim za sindrom telesnog gubitka u bolesnika sa AIDS-om te kao oreksigeni lek u bolesnika sa Alzheimer-ovom bolešću. Savremeno tumačenje efekta Dronabinol-a na povećanje masnog tkiva kod bolesnika sa AIDS-om se tumači direktnim lipogenim delovanjem leka preko vezivanja za CB1 receptore koji su eksprimovani u masnom tkivu (136). Kasnija istraživanja uloge endokanabinoida su pokazala da njihova koncentracija raste u periodu između obroka, dovodeći tako do motivacije za unosom hrane. Shodno tome, demonstrirano je da što je veći interval između obroka, veća je i aktivnost endokanabinoidnog kruga, i shodno veća motivacija za unosom hrane. Razvoj specifičnih CB1 receptorskih antagonista je pokazao da ove komponente mogu da modifikuju ponašanje u ishrani. Ovi podaci su konzistentni sa hipotezom o facilitatornoj funkciji endokanabinoidnog sistema u moždanim krugovima nagrade kod unosa hrane (136). Eksperimentalni podaci sa animalnih ogleđa ukazuju da endokanabinoidi učestvuju u sistemu nagrada-pojačanje (reward-reinforcement) u mozgu sisara koji je sačinjen od serije sinaptički među-povezanih moždanih jedara koja su udružena sa srednjim moždanim stablom koji povezuje VTA, nucleus accumbens i ventralni pallidum. Ovaj sistem je uključen u sistem zadovoljstva koji se stvara nakon unosa prirodnih nagrada

kao što je hrana, lekovi koji dovode do zavisnosti i seks i predstavlja neurološki supstrat za razvoj zavisnosti prema lekovima (drug addiction). U takvom okviru, unos hrane deluje na dopamin, opioide, serotonin i noradrenalinska nervna vlakna koja povezuju prednji i srednji medijumozak sa hipotalamusom u modulaciji delovanja na unos hrane i razvoj sitosti (142).

Dalji razvoj saznanja o ulozi endokanabinoida u kontroli unosa hrane došao je nakon uvida u odnos koji postoji između leptina i endokanabinoida. Defekt u leptinskom signalu kod genetski modifikovanih životinja dovodi do povišenog nivoa endokanabinoida u hipotalamusu, što dalje vodi njihovom hiperfagičnom ponašanju (143).

CBI receptor je eksprimiran u ključnim peptidergičkim sistemima, kao što su to oni koji stvaraju CRH u PVN, kokain-amfetamin odnosno transkripte u dorzomedijalnom nukleusu i MSH i oreksine u lateralnoj hipotalamusno-perifornikalnoj regiji. Nedavno je pretpostavljeno da učešće signala preko melanokortinskog receptora u hipotalamusnoj regulaciji unosa hrane nastaje kao ushodna posledica aktivacije endokanabinoidnog sistema (144).

Navedenim tumačenjima su endokanabinoidi prošli relativno dug put od anegdotalnih oreksigenih svojstava marihuane do čitavog endokanabinoidnog sistema koji se uključio u široku paletu oreksigenih signala. Ovaj pristup je rezultovao i razvojem novog terapijskog pristupa za korekciju gojaznosti, primenom rimonabanta, CV1 receptorskog antagoniste, o čemu ima više detalja u poglavlju o lečenju gojaznosti.

U zaključku, tokom proteklih godina svedoci smo značajnog napretka u razumevanju molekularnih signala koji učestvuju u neuroendokrinoj regulaciji energetske homeostaze. Sada je već jasno da je za preciznu regulaciju energetske homeostaze neophodno sadejstvo kako perifernih tako i centralnih činilaca. Kratkotrajni signali, prvenstveno iz GIT-a, učestvuju u izazivanju osećaja sitosti koji vodi završetku obroka. Sami kratkotrajni signali nisu dovoljni za regulaciju energetske homeostaze. Dugotrajni signali, insulin i leptin, se sintetišu u proporciji sa skorim energetske unosom i sadržajem masnog tkiva u telu i učestvuju u regulaciji ekspresije NPY i POMC gena u hipotalamusu, u skladu sa efektima kratkotrajnih signala iz GIT-a na izazivanje osećaja sitosti. Kratkotrajni i dugotrajni signali, na periferiji, zajedno sa NPY i POMC, lokalizovanim u delovima mozga odgovornim za unos hrane (posebno nucleus arcuatus-u), učestvuju u mehanizmu negativne povratne sprege koji ima ključnu ulogu u regulaciji energetske homeostaze. Svakako da će ovako brz progres u razumevanju neuroendokrine regulacije energetske homeostaze dovesti do pronalaska novih peptida i omogućiti još bolje shvatanje dosadašnjih mehanizama, što će svakako imati i reperkusije na terapijski tretman gojaznosti kao globalnog problema.

LITERATURA

1. Havel PJ. Peripheral signals conveying metabolic information to the brain: short-term and long-term regulation of food intake and energy homeostasis. *Exp Biol Med* Vol. 2001;226 (11): 963-977.
2. Schwartz MW. Brain pathways controlling food intake and body weight. *Exp Biol Med* Vol. 2001; 226 (11): 978-981.

3. Woods SC, Lotter EC, Mc Kay LD, Porte D Jr. Chronic intracerebroventricular infusion of insulin reduces food intake and body weight of baboons. *Nature* 1979; 282: 503-505.
4. Schwartz MW, Figlewicz DP, Baskin DG, Woods SC, Porte D Jr. Insulin in the brain: a hormonal regulator of energy balance. *Endocrinol Rev* 1992; 13: 387-414.
5. D' Alessio DA, Kieffer TJ, Taborsky GJ Jr., Havel PJ. Activation of the parasympathetic nervous system is necessary for normal meal-induced insulin secretion in rhesus macaques. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1253-1259.
6. Havel PJ, Townsend R, Chaump L, Teff K. High-fat meals reduce 24-h circulating leptin concentrations in women. *Diabetes* 1999; 48: 334-341.
7. Stein DT, Stevenson BE, Chester MW, Basit M, Daniels MB, Turley SD, Mc Garry JD. The insulinotropic potency of fatty acids is influenced profoundly by their chain length and degree of saturation. *J Clin Invest* 1997; 100: 398-403.
8. Baskin DG, Wilcox BJ, Figlewicz DP, Dorsa DM. Insulin and insulin-like growth factors in the CNS. *Trends Neurosci* 1988; 11: 107-111.
9. Schwartz MW, Bergman RN, Kahn SE, Taborsky GJ Jr., Fisher LD, Sipols AJ, Woods SC, Steil GM, Porte D Jr. Evidence for entry of plasma insulin into cerebrospinal fluid through an intermediate compartment in dogs: quantitative aspects and implications for transport. *J Clin Invest* 1991; 88: 1272-1281.
10. Schwartz MW, Woods SC, Porte D Jr., Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671.
11. Schwartz MW, Baskin DG, Kaiyala KJ, Woods SC. Model for the regulation of energy balance and adiposity by the central nervous system. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 584-596.
12. Sipols AJ, Baskin DG, Schwartz MW. Effect of intracerebroventricular insulin infusion on diabetic hyperphagia and hypothalamic neuropeptide gene expression. *Diabetes* 1995; 44: 147-151.
13. Vollenweider P, Randin D, Tappy L, Jequier E, Nicod P, Scherrer U. Impaired insulin-induced sympathetic neural activation and vasodilation in skeletal muscle in obese humans. *J Clin Invest* 1994; 93: 2365-2371.
14. Diamond P, LeBlanc J. A role for insulin in cephalic phase of postprandial thermogenesis in dogs. *Am J Physiol* 1998; 254: E625-E632.
15. Figlewicz DP, Stein LJ, West D, Porte D Jr., Woods SC. Intracisternal insulin alters sensitivity to CCK-induced meal suppression in baboons. *Am J Physiol* 1986; 250: R856-R860.
16. Figlewicz DP, Sipols AJ, Seeley RJ, Chavez M, Woods SC, Porte D Jr. Intraventricular insulin enhances the meal-suppressive efficacy of intraventricular cholecystokinin octapeptide in the baboon. *Behav Neurosci* 1995; 109: 567-569.
17. Schwartz MW, Boyko EJ, Kahn SE, Ravussin E, Bogardus C. Reduced insulin secretion: an independent predictor of body weight gain. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 1571-1576.
18. Gerozzissis K, Rouch C, Nicolaidis S, Orosco M. Brain insulin response to feeding in the rat is both macronutrient and area specific. *Physiol Behav* 1999; 66: 271-275.

19. Horton TJ, Drougas H, Brachey A, Reed GW, Peters JC, Hill JO. Fat and carbohydrate overfeeding: different effects on energy storage. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 19-29.
20. Tremblay A, Plourde G, Despres JP, Bouchard C. Impact of dietary fat content and fat oxidation on energy intake in humans. *Am J Clin Nutr* 1998; 49: 799-805.
21. Tataranni PA, Ravussin E. Effect of fat intake on energy balance. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 819: 37-43.
22. Hill JO, Lin D, Yakubu F, Peters JC. Development of dietary obesity in rats: influence of amount and composition of dietary fat. *Int J Obes* 1992; 16:321-333.
23. Kennedy AG. The role of the fat depot in the hypothalamic control of food intake in the rat. *Proc Roy Soc Lond B Biol Sci* 1953; 140: 578-592.
24. Zhang Y, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425-432.
25. Caro JF, Sinha MK, Kolaczynski JW, Zhang PL, Considine RV. Leptin: the tale of an obesity gene. *Diabetes* 1996; 45: 1455-1462.
26. Havel PJ. Role of adipose tissue in body-weight regulation: mechanisms regulating leptin production and energy balance. *Proc Nutr Soc* 2000; 59: 359-371.
27. Levin N, Nelson C, Gurney A, Vandlen R, de Sauvage F. Decreased food intake does not completely account for adiposity reduction after ob protein infusion. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996; 93: 1726-1730.
28. Scarpace PJ, Matheny M, Pollock BH, Tumer N. Leptin increases uncoupling protein expression and energy expenditure. *Am J Physiol* 1997; 273: E226-E220.
29. Collins S, Kuhn CM, Petro AE, Swick AG, Chrnyk BA, Surwit RS. Role of leptin in fat regulation. *Nature* 1996; 38: (6576)677.
30. Haynes WG, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL, Sivitz WI. Receptor-mediated regional sympathetic nerve activation by leptin. *J Clin Invest* 1997;100: 270-278.
31. Tang-Christensen M, Havel PJ, Jacobs RR, Larsen PJ, Cameron JL. Central administration of leptin inhibits food intake and activates the sympathetic nervous system in rhesus macaques. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 711-717.
32. Montague CT, Farooqi IS, Whitehead JP, Soos MA, Rau H, Wareham NJ, Sewter CP, Digby JE, Mohammed SN, Hurst JA, Cheetham CH, Earley AR, Barnett AH, Prins JB, O' Rahilly S. Congenital leptin deficiency is associated with severe early-onset obesity in humans. *Nature* 1997; 387: 903-908.
33. Strobel A, Issad T, Camoin L, Ozata M, Strosberg AD. A leptin missense mutation associated with hypogonadism and morbid obesity. *Nat Genet* 1998; 18: 213-215.
34. Clement K, Vaisse C, Lahlou N, Cabrol S, Pelloux V, Cassuto D, Gormelen M, Dina C, Chambaz J, Lacorte JM, Basdevant A, Bougneres P, Lehouc Y, Froguel P, Guy-Grand B. A mutation in the human leptin receptor gene causes obesity and pituitary dysfunction. *Nature* 1998; 392: 398-401.
35. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G, Lawrence E, Cheetham CH, Prentice AM, Hughes IA, McCamish MA, O'Rahilly S. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N Engl J Med* 1999; 341: 879-884.

36. Heymsfield SB, Greenberg AS, Fujioka K, Dixon RM, Kushner R, Hunt T, Lubina JA, Patane J, Self B, Hunt P, McCamish M. Recombinant leptin for weight loss in obese and lean adults: a randomized, controlled, dose-escalation trial. *J Am Med Assoc* 1999;282: 1568-1575.
37. Hukshorn CJ, Saris WH, Westerterp-Plantenga MS, Farid AR, Smith FJ, Campfield LA. Weekly subcutaneous pegylated recombinant native human leptin (PEG-OB) administration in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4003-4009.
38. Schwartz MW, Peskind E, Raskind M, Boyko EJ, Porte D Jr. Cerebrospinal fluid leptin levels: relationship to plasma levels and adiposity in humans. *Nat Med* 1996; 2: 589-593.
39. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, Lynn RB, Zhang PL, Sinha MK, Considine RV. Decreased cerebrospinal-fluid / serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159-161.
40. Bjorbaek C, El-Haschimi K, Frantz JD, Flier JS. The role of SOCS-3 in leptin signaling and leptin resistance. *J Biol Chem* 1999; 274: 30059-30065.
41. El-Haschimi K, Pierroz DD, Hileman SM, Bjorbaek C, Flier JS. Two defects contribute to hypothalamic leptin resistance in mice with diet-induced obesity. *J Clin Invest* 2000; 105: 1827-1832.
42. Maffei M, Halaas J, Ravussin E, Pratley RE, Lee GH, Zhang Y, Fei H, Kim S, Lallone R, Ranganathan S. Leptin levels in human and rodent: measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. *Nat Med* 1995; 1: 1155-1161.
43. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL, Caro JF. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-295.
44. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Mueller W, Johnson PR, Gingerich RL, Stern JS. Relationship of plasma leptin to plasma insulin and adiposity in normal weight and overweight women: effects of dietary fat content and sustained weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4406-4413.
45. Ahren B, Mansson S, Gingerich RL, Havel PJ. Regulation of plasma leptin in mice: influence of age, high-fat diet, and fasting. *Am J Physiol* 1997; 273: R113-R120.
46. Landt M, Gingerich RL, Havel PJ, Mueller WM, Schoner B, Hale JE, Heiman ML. Radioimmunoassay of rat leptin: sexual dimorphism reversed from humans. *Clin Chem* 1998; 44: 565-570.
47. Hickey MS, Israel RG, Gardiner SN, Considine RV, McCammon MR, Tyndall GL, Houmard JA, Marks RH, Caro JF. Gender differences in serum leptin levels in humans. *Biochem Mol Med* 1996; 59: 1-6.
48. Havel PJ, Kasim-Karakas S, Dubuc GR, Mueller W, Phinney SD. Gender differences in plasma leptin concentrations. *Nat Med* 1996; 2: 949-950.
49. Boden G, Chen X, Mozzoli M, Ryan I. Effect of fasting on serum leptin in normal human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3419-3423.

50. Weigle DS, Duell PB, Connor WE, Steiner RA, Soules MR, Kuijper JL. Effect of fasting, refeeding, and dietary fat restriction on plasma leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 561-565.
51. Keim NL, Stern JS, Havel PJ. Relation between circulating leptin concentrations and appetite during a prolonged, moderate energy deficit in women. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 794-801.
52. Dubuc GR, Phinney SD, Stern JS, Havel PJ. Changes of serum leptin and endocrine and metabolic parameters after 7 days of energy restriction in men and women. *Metabolism* 1998; 47: 429-434.
53. Kolaczynski JW, Considine RV, Ohannesian J, Marco C, Opentanova I, Nyce MR, Myint M, Caro JF. Responses of leptin to short-term fasting and refeeding in humans: a link with ketogenesis but not ketones themselves. *Diabetes* 1996; 45: 1511-1515.
54. Kolaczynski JW, Ohannesian JP, Considine RV, Marco CC, Caro JF. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4162-4165.
55. Havel PJ. Glucose, but not fructose infusion increases circulating leptin in proportion to adipose stores in rhesus monkeys. *Exp Clin Endocrinol Metab* 1997; 105 (Suppl 3): 37-38.
56. Utriainen T, Malmstrom R, Makimattila S, Yki-Jarvinen H. Supraphysiological hyperinsulinemia increases plasma leptin concentrations after 4 h in normal subjects. *Diabetes* 1996; 45: 1364-1366.
57. Saad MF, Khan A, Sharma A, Michael R, Riad-Gabriel MG, Boyadjian R, Jinagouda SD, Steil GM, Kamdar V. Physiological insulinemia acutely modulates plasma leptin. *Diabetes* 1998; 47: 544-549.
58. Wisse BE, Campfield LA, Marliss EB, Morais JA, Tenenbaum R, Gougeon R. Effect of prolonged moderate and severe energy restriction and refeeding on plasma leptin concentrations in obese women. *Am J Clin Nutr* 1999; 70: 321-330.
59. Havel PJ, Uriu-Hare JY, Liu T, Stanhope KL, Stern JS, Keen CL, Ahren B. Marked and rapid decreases of circulating leptin in streptozocin diabetic rats: reversal by insulin. *Am J Physiol* 1998; 274: R1482-R1491.
60. Havel PJ, Hahn TM, Sindelar DK, Baskin DG, Dallman MF, Weigle DS, Schwartz MW. Effects of streptozocin-induced diabetes and insulin treatment on the hypothalamic melanocortin system and muscle uncoupling protein 3 expression in rats. *Diabetes* 2000; 49: 244-252.
61. Sindelar DK, Havel PJ, Seeley RJ, Wilkinson CW, Woods SC, Schwartz MW. Low plasma leptin levels contribute to diabetic hyperphagia in rats. *Diabetes* 1999; 48: 1275-1280.
62. Mueller WM, Gregoire FM, Stanhope KL, Mobbs CV, Mizuno TM, Warden CH, Stern JS, Havel PJ. Evidence that glucose metabolism regulates leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Endocrinology* 1998; 139: 551-558.
63. Mueller WM, Stanhope KL, Gregoire F, Evans JL, Havel PJ. Effects of metformin and vanadium on leptin secretion from cultured rat adipocytes. *Obes Res* 2000; 8: 530-539.

64. Havel PJ, Stanhope KL, Moreno-Aliaga MJ, Kras KM, Evans J. Potential role for mitochondrial metabolism in regulating leptin production by cultured rat adipocytes. *Obes Res* 1999; 7: 63S, 1999.
65. Sinha MK, Ohannesian JP, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Magosin S, Marco C, Caro JF. Nocturnal rise of leptin in lean, obese, and non-insulin-dependent diabetes mellitus subjects. *J Clin Invest* 1996; 97: 1344-1347.
66. Schoeller DA, Cella LK, Sinha MK, Caro JF. Entrainment of the diurnal rhythm of plasma leptin to meal timing. *J Clin Invest* 1997; 882-1887.
67. Wellhoener P, Fruehwald-Schultes B, Kern W, Dantz D, Kerner W, Born J, Fehm HL, Peters A. Glucose metabolism rather than insulin is main determinant of leptin secretion in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 67-1271.
68. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. CDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996; 86-289.
69. Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, Hotta K, Shimomura I, Nakamura T, Miyaoka K, Kuriyama H, Nishida M, Yamashita S, Okubo K, Matsubara K, Muraguchi M, Ohmoto Y, Funahashi T, Matsuzawa Y. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999; 9-83.
70. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, Tataranni PA. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 30-1935.
71. Hotta K, Funahashi T, Bodkin NL, Ortmeyer HK, Arita Y, Hansen BC, Matsuzawa Y. Circulating concentrations of adipocyte protein adiponectin are decreased in parallel with reduced insulin sensitivity during the progression to type 2 diabetes in rhesus monkeys. *Diabetes* 2001; 26:133.
72. Fruebis J, Tsao TS, Javorschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, Bihain BE, Lodish HF. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 2005-2010.
73. McMinn JE, Sindelar DK, Havel PJ, Schwartz MW. Leptin deficiency induced by fasting impairs the satiety response to cholecystokinin. *Endocrinology* 2000; 141: 4442-4448.
74. Matson CA, Wiater MF, Kuijper JL, Weigle DS. Synergy between leptin and cholecystokinin (CCK) to control daily caloric intake. *Peptides* 1997; 18: 1275-1278.
75. Matson CA, Ritter RC. Long-term CCK-leptin synergy suggests a role for CCK in the regulation of body weight. *Am J Physiol* 1999; 276: R1038-R1045.
76. Emond M, Schwartz GJ, Ladenheim EE, Moran TH. Central leptin modulates behavioral and neural responsiveness to CCK. *Am J Physiol* 1999; 276: R1545-R1549.
77. Matson CA, Reid DF, Cannon TA, Ritter RC. Cholecystokinin and leptin act synergistically to reduce body weight. *Am J Physiol* 2000; 278: R882-R890.
78. Wang L, Barachina MD, Martinez V, Wei JY, Tache Y. Synergistic interaction between CCK and leptin to regulate food intake. *Regul Pept* 2000; 92: 79-85.

79. Bray GA. Nutrient intake is modulated by peripheral peptide administration. *Obes Res* 1995; 3 (Suppl 4): 569S-572S.
80. Gibbs J, Young RC, Smith GP. Cholecystokinin decreases food intake in rats. *J Comp Physiol Psychol* 1973; 84: 488-495.
81. Metzger BL, Hansen BC. Cholecystokinin effects on feeding, glucose, and pancreatic hormones in rhesus monkeys. *Physiol Behav* 1983; 30: 509-518.
82. Stein LJ, Porte D Jr., Figlewicz DP, Woods SC. Effect of fasting interval on CCK-8 suppression of food intake in the baboon. *Am J Physiol* 1986; 250: R851-R855.
83. Pi-Sunyer X, Kissileff HR, Thornton J, Smith GP. C-terminal octapeptide of cholecystokinin decreases food intake in obese men. *Physiol Behav* 1982; 29: 627-630.
84. Geary N, Kissileff HR, Pi-Sunyer FX, Hinton V. Individual, but not simultaneous, glucagon and cholecystokinin infusions inhibit feeding in men. *Am J Physiol* 1992; 262: R975-R980.
85. Moran TH, Ameligo PJ, Peyton HJ, Schwartz GJ, McHugh PR. Blockade of type A, but not type B, CCK receptors postpones satiety in rhesus monkeys. *Am J Physiol* 1993; 265: R620-R624.
86. Muurahainen N, Kissileff HR, Derogatis AJ, Pi-Sunyer FX. Effects of cholecystokinin-octapeptide (CCK-8) on food intake and gastric emptying in man. *Physiol Behav* 1988; 44: 645-649.
87. Beinfeld MC. Cholecystokinin in the central nervous system: a minireview. *Neuropeptides* 1983; 3: 411-427.
88. Figlewicz DP, Sipols AJ, Porte D Jr., Woods SC, Liddle RA. Intraventricular CCK inhibits food intake and gastric emptying in baboons. *Am J Physiol* 1989; 256: R1313-R1317.
89. Figlewicz DP, Sipols AJ, Green P, Porte D Jr., Woods SC. IVT CCK-8 is more effective than IV CCK-8 at decreasing meal size in the baboon. *Brain Res Bull* 1989; 22: 849-852.
90. Figlewicz DP, Nadzan AM, Sipols AJ, Green PK, Liddle RA, Porte D Jr., Woods SC. Intraventricular CCK-8 reduces single meal size in the baboon by interaction with type-A CCK receptors. *Am J Physiol* 1992; 263: R863-867.
91. Crawley JN, Beinfeld MC. Rapid development of tolerance to the behavioural actions of cholecystokinin. *Nature* 1983; 302: 703-706.
92. West DB, Fey D, Woods SC. Cholecystokinin persistently suppresses meal size but not food intake in free-feeding rats. *Am J Physiol* 1984; 246: R776-R787.
93. Drucker DJ. Glucagon-like peptides. *Diabetes* 1998; 47: 159-169.
94. Flint A, Raben A, Astrup A, Holst JJ. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998; 101: 515-520.
95. Naslund E, Gutniak M, Skogar S, Rossner S, Hellstrom PM. Glucagon-like peptide 1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 525-530.
96. Schirra J, Leicht P, Hildebrand P, Beglinger C, Arnold R, Goke B, Katschinski M. Mechanisms of the antidiabetic action of subcutaneous glucagon-like peptide 1 (7-36) amide in non-insulin dependent diabetes mellitus. *J Endocrinol* 1998; 156: 177-186.

97. Turton MD, O'Shea D, Gunn I, Beak SA, Edwards CM, Meeran K, Choi SJ, Taylor GM, Heath MM, Lambert PD, Wilding JP, Smith DM, Ghatei MA, Herbert J, Bloom SR. A role for glucagon-like peptide 1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996; 379: 69-72.
98. Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, Fink-Jensen A, Jessop DS, Moller M, Sheikh SP. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996; 271: R848-R856.
99. Meeran K, O'Shea D, Edwards CM, Turton MD, Heath MM, Gunn I, Abusnana S, Rossi M, Small CJ, Goldstone AP, Taylor GM, Sunter D, Steere J, Choi SJ, Ghatei MA, Bloom SR. Repeated intracerebroventricular administration of glucagon-like peptide-1-(7-36) amide or exendin-(9-39) alters body weight in the rat. *Endocrinology* 1999; 140: 244-250.
100. Merali Z, McIntosh J, Anisman H. Role of bombesin-related peptides in the control of food intake. *Neuropeptides* 1999; 33: 376-386.
101. Figlewicz DP, Stein LJ, Woods SC, Porte D Jr. Acute and chronic gastrin-releasing peptide decreases food intake in baboons. *Am J Physiol* 1985; 248: R578-R583.
102. Figlewicz DP, Sipols A, Porte D Jr., Woods SC. Intraventricular bombesin can decrease single meal size in the baboon. *Brain Res Bull* 1986; 17: 535-537.
103. Adrian TE et al. Human distribution and release of a putative new gut hormone, peptide YY. *Gastroenterology* 1985; 89, 1070-1077.
104. Okada S et al. Peripheral not central administered PYY decreases high fat diet intake. *Endocrinology (Suppl.) Program of the 75th Annual meeting of The Endocrine Society, Las Vegas Nevada, 1993; Abstract 180.*
105. Batterham RL, et al. Gut hormone PYY (3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002; 418: 650-654.
106. Ueno N, et al. Decreased food intake and body weight in pancreatic polypeptide-over-expressing mice. *Gastroenterology* 1999; 117: 1427-1432.
107. Malaisse-Lagae F, et al. Pancreatic polypeptide: a possible role in the regulation of food intake in the mouse. *Hypothesis. Experientia* 1977; 33: 915-917.
108. McLaughlin CL, Baile CA. Obese mice and the satiety effects of cholecystokinin, bombesin and pancreatic polypeptide. *Physiol Behav* 1981; 26: 433-437.
109. Sun YS, et al. Reversal of abnormal glucose metabolism in chronic pancreatitis by administration of pancreatic polypeptide. *Am J Surg* 1986; 151: 130-140.
110. Parker RM, Herzog H. Regional distribution of Y-receptor subtype mRNAs in rat brain. *Eur J Neurosci* 1999; 11:1431-1448.
111. Batterham RL, et al. Pcreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3989-3992.
112. Holst JJ. Enteroglucagon. *Annu Rev Physiol* 1997; 59: 257-271.
113. Cohen MA, et al. Oxyntomodulin supresses appetite and reduces food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4696-4701.
114. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.

115. Bowers CY. Unnatural growth hormone-releasing peptide begets natural ghrelin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 1464-1469.
116. Kojima M, Hosoda H, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin: discovery of the natural endogenous ligand for the growth hormone secretagogue receptor. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 118-122.
117. Nakazato M, Murakami N, Date Y, Kojima M, Matsuo H, Kangawa K, Matsukura S. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001; 409: 194-198.
118. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000; 407: 908-913.
119. Tschop M, Weyer C, Tataranni PA, Devanarayan V, Ravussin E, Heiman ML. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes* 2001; 50: 707-709.
120. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S, Kennedy AR, Roberts GH, Morgan DG, Ghatei MA, Bloom SR. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-4328.
121. Shintani M, Ogawa Y, Ebihara K, Aizawa-Abe M, Miyanaga F, Takaya K, Hayashi T, Inoue G, Hosoda K, Kojima M, Kangawa K, Nakao K. Ghrelin, an endogenous growth hormone secretagogue, is a novel orexigenic peptide that antagonizes leptin action through the activation of hypothalamic neuropeptide Y/ Y1 receptor pathway. *Diabetes* 2001; 50: 227-232.
122. Anand BK, Brobeck JR. Localization of a "feeding center" in the hypothalamus of the rat. *Proc Soc Exper Biol Med* 1951; 77: 323-324.
123. Erickson JC, Clegg KE, Palmiter RD. Sensitivity to leptin and susceptibility to seizures of mice lacking neuropeptide Y. *Nature* 1996; 381: 415-418.
124. Bannon AW, Seda J, Carmouche M, Francis JM, Norman MH, Karbon B, McCaleb ML. Behavioural characterization of neuropeptide Y knockout mice. *Brain Res* 2000; 868: 79-87.
125. Cone RD, Lu D, Koppula S, Vage D, Klungland H, Boston B, Chen W, Orth DN, Pouton C, Kesterson RA. The melanocortin receptors: agonists, antagonists, and the hormonal control of pigmentation. *Rec Prog Horm Res* 1996; 5: 287-318.
126. Fan W, Boston BA, Kesterson RA, Hruby VJ, Cone RD. Role of melanocortinergic neurons in feeding and agouti obesity syndrome. *Nature* 1997; 385: 165-168.
127. Schwartz MW, Seeley RJ, Woods SC, Weigle DS, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Leptin increases hypothalamic proopiomelanocortin (POMC) mRNA expression in the rostral arcuate nucleus. *Diabetes* 1997; 46: 2119-2123.
128. Cheung CC, Clifton DK, Steinier RA. Proopiomelanocortin neurons are direct targets for leptin in the hypothalamus. *Endocrinology* 1997; 138: 4489-4492.
129. Schwartz MW, Sipols AJ, Marks JL, Sanacora G, White JD, Scheurinck A, Kahn SE, Baskin DG, Woods SC, Figlewicz DP, Porte D Jr. Inhibition of hypothalamic neuropeptide Y gene expression by insulin. *Endocrinology* 1992; 130: 1608-1616.
130. Schwartz MW, Seeley RJ, Campfield LA, Burn P, Baskin DG. Identification of targets of leptin action in rat hypothalamus. *J Clin Invest* 1996; 98: 1106-1108.

131. Schwartz MW. Central nervous system control of food intake. *Nature* 2000; 404: 661-671.
132. Hagan MM, Rushing PA, Schwartz MW, Yagaloff KA, Burn P, Woods SC, Seeley RJ. Role of the CNS melanocortin system in the response to overfeeding. *J Neurosci* 1999; 196: 2362-2367.
133. Ollmann MM, Wilson BD, Yang Y, Kerns JA, Chen Y, Gantz I, Barsh GS: Antagonism of central melanocortin in vitro and in vivo by agouti-related protein. *Science* 1997; 278: 135-138.
134. Hahn TM, Breininger JF, Baskin DG, Schwartz MW. Coexpression of AgRP and NPY in fasting-activated hypothalamic neurons. *Nat Neurosci* 1998; 1: 271-272.
135. Raposinho PD, Castillo E, d'Alleva V, Broqua P, Pralong FP, Aubert ML. Chronic blockade of the melanocortin 4 receptor subtype leads to obesity independantly of neuropeptide Y action, with no adverse effects on the gonadotropic and somatotropic axes. *Endocrinology* 2000; 141: 4419-4427.
136. Paggoto U, Marsicano G, Cota D, Luty B, Pasquali R.: The Emerging Role of the Endocannabinoid System in Endocrine Regulation and Energy balance. *Endocrine Reviews* 2006; 27: 73-100.
137. De Petrocellis L, Melck D, Bisogno T, Milone A, Di Marzo V: Finding of the endocannabinoid signaling system in Hydra, a very primitive organism: possible role in the feeding response. *Neuroscience* 1999; 92: 377-387.
138. Fride E, Ginzburg Y, Breuer A, Bisogno T, Di Marzo V, Mechoulam R: Critical role of the endogenous cannabinoid system in mouse pup suckling and growth. *Eur J Pharmacol* 2001; 419: 207-214.
139. Devane WA, Hanus L, Breuer A, Pertwee RG, Stevenson LA, Griffin G, Gibson G, Mandelbaum A, Ettinger A, Mechoulam R: Isolation and structure of a brain constituent that binds to the cannabinoid receptor. *Science* 1992; 258: 1946-1949.
140. Bradshaw HB, Walker JM: The expanding field of cannabimimetic and related lipid mediators. *Br J Pharmacol* 2005; 144: 459-465.
141. Greenberg I, Kuehnle J, mendelson JH, Bernstein JG: Effects of marihuana use on body weight and caloric intake in humans. *Psychopharmacology*, 1976; 49: 79-84.
142. Spanagel R, Weiss F: The dopamine hypothesis of reward: past and cuurent status. *Trends Neurosci* 1999; 22: 521-57.
143. Di Marzo V, Goparaju SK, Wang L, Liu J, Batkai S, Jarai Z, Fezza F, Miura GI, Palmiter RD, Sugiura T, Kunos G: eptin-regulated endocannabinoids are involved in maintaining food intake. *Nature* 2001; 410: 822-825.
144. Verty AN, McFarlane JR, McGregor IS, Mallet PE: Evidence for an interaction between CBI cannabinoid and melanocortin MCR-4 receptors in regulating food intake. *Endocrinology* 2004; 145: 3224-3231.

KONVENCIONALNO LEČENJE GOJAZNOSTI

Jagoda Jorga, Miloš Maksimović, Dragana Davidović

Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija

Adresa autora:

Prof. Dr sci. med. Jagoda Jorga,

*Institut za higijenu i medicinsku ekologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu, Beograd, Srbija,
Dr Subotića 8, 11000 Beograd*

E-mail: jagoda@Eunet.yu

CONVENTIONAL TREATMENT OF OBESITY

Jagoda Jorga, Miloš Maksimović, Dragana Davidović

Institute of hygiene and medical ecology, School of Medicine University of Belgrade, Belgrade, Serbia

Author's address:

Prof. Jagoda Jorga,

*Institute of hygiene and medical ecology, School of Medicine University of Belgrade, Belgrade, Serbia, Dr
Subotića 8, 11000 Belgrade*

E-mail: jagoda@Eunet.yu

SAŽETAK

Gojaznost je bolest koja poslednje vreme beleži trend porasta i povezana je sa povećanim preuranjenim mortalitetom i morbiditetom. Medikamentozna terapija i hirurško lečenje gojaznosti su mnogo zastupljenije metode u tretmanu refrakterne i masivne gojaznosti, ali su konvencionalne metode ostale osnova terapije, koje se zasniva na hipokalorijskim dijetama i programima dozirane fizičke aktivnosti. U odnosu na kalorijski unos dijetete mogu biti po tipu: energetska fiksna dijeta, dijeta sa umereno smanjenim kalorijskim unosom, od (800 do 1200 kcal), dijeta sa jako malim unosom kalorija, od (400 do 800 kcal) i gladovanje, od (0 do 400 kcal). U odnosu na sastav hranljivih materija, dijetete mogu biti: uravnotežene dijetete sa ubičajenim odnosom belančevina, ugljenih hidrata i masti, ali smanjenom ukupnom količinom i dijetete sa niskim ili povećanim sadržajem jedne hranljive materije ili čak eliminacijom jedne od osnovnih hranljivih materija, najčešće ugljenih hidrata ili masti. U programe lečenja gojaznosti treba uključiti kad god je moguće svakodnevno 45-60 minuta srednje intenzivnog vežbanja. Da bi se preveniralo ponovno dobijanje u težini potrebno 60-90 minuta srednje intenzivnog vežbanja dnevno ili kraći trening većeg intenziteta. Fizičku aktivnost treba pažljivo primenjivati kod gojaznih s obzirom na ograničavajuće faktore (stepen gojaznosti, komorbiditeti). Preporučuje se da pre započinjanja bilo koje aktivnosti pacijent konsultuje lekara i da aktivnost bude stručno planirana i vođena kako bi se smanjio rizik od povreda.

Ključne reči: gojaznost, dijetoterapija, fizička aktivnost

ABSTRACT

Obesity is a disease which is lately found to show a tendency to increase, and is connected to the higher level of earlier mortality and morbidity. Drugs therapy and surgical therapy of obesity are the methods much more used in the treatment of the refractory and massive obesity, but the conventional methods have remained the basis of the therapy, which is based on the hypocaloric diets and the programs of dosed physical activity. According to the caloric intake, diets can be: diets with fixed energy intake, diets with moderately reduced intake of calories, (800 to 1200 kcal), diets with very low intake of calories, od (400 to 800 kcal) and fasting, (0 to 400 kcal). According to the composition of the nutritional compounds, diets can be: balanced diets with the usual proportion of proteins, carbohydrates and fat, but with the reduced total amount, and diets with low or increased contents of one nutritional compound or

even the elimination of one of the basic nutritional compound, usually carbohydrates or fat. For the prevention of obesity, a daily amount of 45-60 minutes of moderately intensive exercise is recommended. To prevent weight regain, 60-90 minutes of moderately intensive exercise per day is necessary, or a shorter training of higher intensity. Physical activity should be carefully employed for the obese concerning the restrictive factors (degree of obesity, comorbidities). Patients are recommended to consult their physicians before beginning any of the activities and to have those activities professionally planned and conducted in order to reduce the risk of injuries.

Key words: obesity, dietotherapy, physical activity

Konvencionalno lečenje gojaznosti zasniva se na hipokalorijskim dijetama i programima fizičke aktivnosti. Činjenica je da su danas medikamentozna terapija i hirurško lečenje gojaznosti mnogo zastupljenije metode u tretmanu refrakterne gojaznosti nego ikad ranije, ali je takođe činjenica da su konvencionalne metode ostale kamen temeljac i ove i svake druge terapije.

Dijetski tretman gojaznosti

Konvencionalni dijetski tretman bazira se na energetsom deficitu, koji se može postići na više načina, ali se većina eksperata slaže da je dnevni deficit od 500 do 1000 kcal koji dovodi do gubitka oko 0,5 do 1 kg nedeljno taj koji se može preporučiti za svakodnevnu praksu [1,2]. Drugi drastičniji hipokalorijski režimi ne mogu se primenjivati bez supervizije stručnjaka iz ove oblasti. Ovi režimi uključuju različite «formula dijetе», što će biti detaljnije dato u daljem tekstu.

U odnosu na kalorijski unos dijetе mogu biti po tipu:

- energetski fiksne dijetе
- dijetе sa umereno smanjenim kalorijskim unosom, od 800 do 1200 kcal
- dijetе sa jako malim unosom kalorija, od 400 do 800 kcal
- gladovanje, od 0 do 400 kcal.

Energetski fiksne dijetе

Dijeta na fiksnom energetsom nivou je jedan od načina da se postigne energetski deficit. Unos je ograničen kontrolom veličine porcije, izborom hrane i sastavom. Ove dijetе su obično oko 1200-1400 kcal za žene i 1500-1800 kcal za muškarce i spadaju u umerene hipokalorijske dijetе. Ako se tako planiraju, one mogu biti način za obezbeđivanje potrebnog eneretskog deficita od 500-1000 kcal dnevno, a u uslovima ambulatno dobro kontrolisanog lečenja i većeg. Nedostak ovih dijetа je da ne podstiču samokontrolu, ne omogućavaju veliki izbor i slobodu. Ako se ne radi dovoljno sa pacijentom na proširivanju liste namirnica, postaju brzo zamorne i dosadne, te pacijenti odustaju.

Nisko kalorijske dijetе (LED)

Ove dijetе obezbeđuju 800-1200 kcal/dan. Ne preporučuju se bez medicinske supervizije. U tako malom energetsom unosu nemoguće postići preporučeni dnevni unos mikronutrijenata, te se mora pribeći suplementaciji dodavanjem preparata vitamina i minerala. Ove dijetе dovode do znatnog gubitka težine. Za 3 meseca gubi se oko 13 kg i 10

cm u obimu struka. Međutim, posle godinu dana gubitak se smanjuje na oko 6-7 kg, a posle 2 godine na prosečno 3,5 kg [3].

Vrlo nisko kalorijske dijetе (VLED)

Ove dijetе obezbeđuju oko 400-800 kcal/dan, što nije dovoljno ni za obezbeđivanje bazalne metaboličke potrošnje, te su gubici težine znatni. Pored toga što je neophodna striktna medicinska supervizija, one moraju da ispune i preduslove i to :

1. da obezbede minerale i vitamine, elektrolite i masne kiseline u iznosu dnevno preporučenog unosa /DRI/
2. da obezbede unos biološki vrednih proteina od 0,8 g/kg TM
3. moraju se vremenski ograničiti najčešće na 3-4 nedelje, ne duže od 4 meseca.

Potencijalne komplikacije ovih dijeta su relativno češće nego u drugim dijetnim režimima i obuhvataju: ketozu, letargiju, slabost, umor, vrtoglavicu (uobičajeno), nepravilnosti menstrualnog ciklusa, gastrointestinalne tegobe, dijareju ili opstipaciju, nepodnošenje hladnoće, elektrolitni disbalans, dehidraciju, mišićne grčeve, slabije podnošenje napora, smanjenje uobičajenih dnevnih aktivnosti, promene u radu srca, nutritivne deficite, anemiju, gubitak kose, suhu kožu, promene na noktima, giht, kamen u žučnoj kesi, edeme.

Ovi dijetski režimi uvedeni su kao zamena za ranije često korišćeno «gladovanje» koje je napušteno kao klinička praksa nakon što je utvrđeno da relativno često dovodi do iznenadne smrti. To je rezultiralo formulacijama kojima se obezbeđuje optimalan unos hranljivih materija u minimalnom unosu hrane a koje i dalje dovode do gubitka u težini bez povećanog osećaja gladi, a izbegava se rizik smrtnog ishoda [4]. Danas su VLED uglavnom u tečnoj formi, bazirane na proteinima mleka ili jaja. Primenuju se kod visoko motivisanih pacijenata koji su pokušali mnoge druge metode i u slučaju postojanja visokog medicinskog rizika. Njihova primena nije preporučljiva kod dece, u trudnoći i laktaciji, kao ni kod osoba sa psihotičnim epizodama. Deci se VLED mogu propisati u ekstremnim situacijama pod nadzorom pedijatra i u strogo ograničenom vremenskom periodu [4].

Svi do sada dobijeni rezultati ukazuju da je benefit od VLED koja je ispod 800 kcal mali. Kako većina komercijalnih proizvoda VLED obezbeđuju negde oko 400 kcal, često se pribegava dodavanju mleka ili jogurta u količini od 0,5 l kao i svežeg povrća.

Uobičajeni program koji uključuje VLED obuhvata:

- 8-16 nedelja na VLED dijeti koja se sastoji uglavnom od 3-4 komercijalno pripremljenih napitaka, svežeg povrća u kombinaciji sa biheviornalnom terapijom i programom vežbi.
- 4 nedelje 2 obroka VLED preparata plus 1 nisko kalorični obrok.
- 4 nedelje 1 obrok VLED preparata plus 2 obroka nisko kalorične hrane
- zatim faza održavanja sa praćenjem [5].

Ove preporuke su bazirane na pretpostavci da blaže energetske restrikcije i uključivanje obroka konvencionalne hrane dovode do većeg gubitka težine, sprečavaju neprijatnosti dodatnih dijeta i smanjuju mogućnost ponovnog dobitka [4,5].

Prosečan nedeljni gubitak je 1,5-2 kg za žene i 2-2,5 kg za muškarce. Prosečan ukupni gubitak kod osoba na programu je oko 22-32 kg, 90% pacijenata postiže gubitak veći od 10

kg. Unutar prve godine, pacijenti obično povrate oko 35-50% gubitka dok 10-20% njih vrati svoju težinu u potpunosti a ostatak uspe da održi gubitak [4,6].

Posmatrajući na duži period, rezultati nisu bolji nego nakon primene drugih metoda, ali ove dijetе mogu biti korisne kao uvod u dijetu, pre operacije, u cilju povećanja pokretljivosti ili iz drugih medicinskih razloga. Stopa odustajanja je slična kao i kod drugih programa, u uslovima slobodnog života, često je veća od 50% [4,6].

VLED se pokazala u nekim studijama kao dobra metoda za održavanje novo dostignute težine po principu 2 nedeljne primene na svaka 3 meseca u periodu od 2 godine ili jednom nedeljno tokom 15 nedelja odnosno 5 dana na svakih 5 nedelja [6,7]. Najbolji rezultati održavanja se postižu kada postoji veliki gubitak za vreme tretmana i kada je uključena bihevioralna terapija i vežbe [8]. Pored toga, što pokazuje dobar efekat na gubitak težine, režim nisko kalorijskih dijeta dovodi do poboljšanja pokazatelja metaboličkog sindroma, bolje glikemijske kontrole, regulacije tenzije, snižavanja holesterola i triglicerida.

Totalno gladovanje

Totalno gladovanje nije preporučljiv metod za gubitak težine. Sprovodi se isključivo u hospitalnim uslovima, pod lekarskim nadzorom, jer je pored nege, neophodno i svakodnevno davanje više različitih sredstava: lekovi protiv muke, preparati za neutralisanje želudačne kiselosti, sredstva za održavanje ravnoteže vode u organizmu, gume za žvakanje ili sprej za usta zbog zadaha acetona i masaža uljima da bi se sprečilo prskanje isušene kože. Mnogo pacijenata se žali na jake bolove u stomaku, napade gihta, nesvestice i pad krvnog pritiska. U toku prva dva do tri dana gladovanja dolazi do potpunog gubitka apetita što objašnjava uopšte mogućnost sprovođenja ovakvog tretmana. Gubitak težine je naravno vrlo brz i veliki. Gubitak težine je na žalost, velikim delom na račun mišićne mase što sa svoje strane vodi smanjenju energetske potrebe, čime se svaki povratak na bilo koji tip ishrane kompromituje jer je praćen brzim vraćanjem teško izgubljenih kilograma. Gubitak mišićne mase i veliki energetski deficit dovode do smanjenja bazalne metaboličke stope i voljne fizičke aktivnosti te je letargija uobičajena. Postoji visok rizik od Refeeding Sy nakon ponovnog uspostavljanja ishrane. Refeeding Sy je težak i potencijalno fatalan elektrolitni i fluidni disbalans, povezan sa metaboličkim abnormalnostima, koji se javlja kada počne da se uzima hrane posle perioda dužeg gladovanja.

Često se postavlja pitanje da li je makronutritivni sastav dijeta i/ili energetski deficit kao takav odgovoran za efekte smanjenja telesne težine. U daljem tekstu biće reči upravo o tome da li i u kom stepenu sastav makronutrijenata u smislu izmenjenog učešća masti, ugljenih hidrata i proteina može da bude značajan za postizanje i/ili održavanje novodostignute težine.

U odnosu na sastav hranljivih materija, dijetе mogu biti:

- Uravnotežene dijetе sa uobičajenim odnosom belančevina, ugljenih hidrata i masti, ali smanjenom ukupnom količinom.
- Dijetе sa niskim ili povećanim sadržajem jedne hranljive materije ili čak eliminacijom jedne od osnovnih hranljivih materija, najčešće ugljenih hidrata ili masti.

Najčešće su dijete sa smanjenim sadržajem masti /nisko masne/ ili dijete sa povećanim unosom belančevina. Ako je učešće proteina preko 30 % ukupnog energetskeg unosa reč je o hiperproteinskim dijetama.

Nisko masne dijete

Iako mnogo puta sugerisana, veza između unosa masti i povećanja težine ostaje kontraverzna. Podaci iz različitih studija su veoma različiti. Preporuka da se smanji unos masti je prisutna već decenijama i u većini razvijenih zemalja to se i dogodilo, ali prosečna težina u populaciji i dalje raste. Pitanje kako i koliko unos masti dovodi do povećanja težine umnogome zavisi od individualne genetske predispozicije za gojaznost [9] ali i aktivnosti individue [10]. Po mnogima, ovi faktori mogu da objasne zašto veza između težine i masti nije tako jednostavna i linearna kao što bi se očekivalo.

Kada se ovakve dijete, odnosno preporuke primene u svakodnevnom životu, gubitak težine iznosi od 2 do 5 kg, pri čemu veći gubitak postižu osobe sa inicijalno višom težinom [8,11,12]. Meta- analize pokazuju dozna zavisnu vezu između smanjenja unosa masti i gubitka težine. Za svakih 1% smanjenja energije iz masti dolazi do gubitka 0,28 kg [13,14]. Fokusiranje na unos masti pre nego na ukupne kalorije, izgleda da ne dovodi do velikog gubitka. Za neke pacijente ovo je mnogo lagodniji način za gubitak težine i može biti koristan u slučaju binge-epizoda [15]. Istovremena redukcija ukupnih kalorija i masti dovodi do signifikantno većeg gubitka nego samo smanjenje energetskeg unosa [16]. Nepoželjni efekti ovakvih dijeta ogledaju se u povećanju triglicerida, naročito ako su masti zamenjene ugljenim hidratima. Upotrebom ugljenih hidrata sa niskim glikemijskim opterećenjem, i/ ili masti u obliku mono i polinezasićenih masti ovi efekti se ublažavaju, ponekad i nestaju [17]. Smanjenje unosa masti, per se, može dovesti do poboljšanja triglicerida, naročito ako je smanjen unos masti praćen redukcijom težine [17,18]. Gledano na dug period, postoje podaci koji ukazuju da nisko masne dijete pomažu održavanju težine ili ograničavaju ponovni dobitak [19].

Umereno masne dijete

Ove dijete dovode do poboljšanja lipidnog profila ali nemaju uticaj na promenu težine ako se ne primenjuje i kalorijska restrikcija [17,20]. Promena u smislu povećanog unosa mononezasićenih masti na račun zasićenih dovodi do poboljšanja lipidnog profila i insulina naše čak i kod normolipemičnih gojaznih žena. Nema podataka da je dijeta sa visokim sadržajem MUFA bolja od nisko masne u gubitku težine ili prevenciji ponovnog dobitka [21].

Visoko proteinske dijete

Dijeta je visoko proteinska ako obezbeđuje preko 20% ukupne energije iz proteina, a vrlo visoko proteinska ako je učešće proteina preko 30% ukupne energije, pri čemu ona može biti i nisko ugljeno hidratna ako sadrži manje od 40% ukupne energije iz ugljenih hidrata [22].

Visoko proteinske, nisko kalorične dijete su atraktivne jer indukuju ketogenezu i inicijalno dovode do većeg gubitka težine nego drugi hipokalorijski režimi. Do toga dolazi zbog gubitka vode i stvaranja ketona koji dodatno dovode do supresije apetita. Smanjen apetit vodi manjem kalorijskom unosu, čime se može objasniti tako veliki gubitak težine u visoko proteinskoj dijeti [22,23].

Poznato je da povećan proteinski unos dovodi do promene nivo lipida u krvi tj. do njihovog povećanja. Međutim, nedavne studije pokazuju da mali porast unosa proteina u kontrolisanoj sredini može poboljšati nivo lipida u krvi. Kontrolisana sredina je stanje u kome je procenat energetskog doprinosa svakog nutrijenta konstantan, npr. proteini su između 15 i 35% i ako kalorije nisu konstantne. Druga moguća opasnost je da porast proteina može voditi ka porastu purina (AK) odnosno mokraćne kiseline, što može dovesti do gihta kod osetljivih osoba. Visoko proteinske dijete mogu ubrzati progresiju renalne bolesti kod dijabetičara i kad se ove dijete primenjuju samo kratkotrajno [22].

Veoma česti neželjeni efekti su zamor, vrtoglavica, glavobolja ili mučnina. Mnoge od ovih dijeta ograničavaju unos voća, povrća i integralnih žitarica koje obezbeđuju esencijalne minerale i vitamine te postoji rizik deficita vitamina E, A i B6, tiamina, folata, Ca, Mg, Fe, K i dijetnih vlakana [24].

Meta analiza Bravata koja je obuhvatila 38 studija poredila je visoko i nisko ugljenohidratne dijete i pokazala da nisko ugljeno hidratne dijete dovode do apsolutno većeg gubitka težine (16,9 kg vs. 1,9 kg). Poređenjem randomiziranih kontrolnih studija i randomiziranih presečnih i dalje se pokazuje da nisko ugljenohidratne dijete vode ka većem gubitku, ali više nema značajne razlike (3,6 kg vs. 2,1 kg). Izgleda da su kalorijski unos, početna težina i trajanje programa bolji prediktori gubitka nego sadržaj ugljenih hidrata u dijeti.

Postoji opasnost da smanjeni unos ugljenih hidrata dovodi do povećanja lipida u krvi; mada u meta analizi promene nisu uočene; nema izveštaja o lipidnom nivou kod osoba sa hiperlipidemijom. Takođe, nije bilo efekta na insulin, glukozu i krvni pritisak [23]. Primena visoko proteinske dijete kod obolelih od kardiovaskularnih bolesti praćena je porastom CRP-a, što ukazuje na zapaljenski proces, i progresijom koronarne bolesti [25]. Visoko proteinske dijete mogu dovesti do povećanog gubitka kalcijuma. Studije na adolescentima pokazuju da kratkotrajne visoko proteinske dijete vode do povećane urinarne ekskrecije kalcijuma. Nakon tri meseca koštana gustina opada čak i sa suplementacijom vitaminom D i Ca [26].

Manje restriktivni pristup dijeti

Dijete suštinski znače primenu određenih restrikcija. Većina osoba koje traže pomoć od stručnih institucija, naročito tercijarnog nivoa, ima dugu istoriju u držanju dijeta i promenama težine. Ponovljeni pokušaji gubitka težine često završavaju neuspehom jer pacijent ne može da održi težinu primenjujući visoku restrikciju. Navodi se da držanje dijete i opsednutost težinom pre doprinose gojaznosti nego što pomažu da se taj problem reši. Drugi ističu da su ponekad štetni efekti dijete gori nego sama gojaznost a nedijetetski pristip zdravlju bio bi koristan [27].

The American National Weight Control Registry sakuplja podatke o osobama koje su održale gubitak težine od 13 kg duže od godinu dana. Pri tome prosečan energetska unos je bio oko 1300 kcal, što se smatra hipokalorijskom dijetom. Pacijenti intenzivno vežbaju trošeći minimalno 400 kcal dnevno, što je više od preporuka za opštu populaciju. Ove osobe ceo program verovatno ne doživljavaju kao lišavanje pošto su u stanju da sve to održavaju tokom dužeg perioda [28].

U nekim slučajevima nedijetski pristup (manje restrikcije u ishrani, 1800 kcal, izbor hrane i vežbi) dovodi do manjeg gubitka težine u kraćem periodu (2,5 kg vs. 5,6 kg) ali većeg u dužem (10kg vs. 4,5 kg – 1 godina) u poređenju sa tradicionalnim metodama (restriktivan režim ishrane, striktno 1200 kcal, propisano vežbanje, promena ponašanja) [29]. Druge studije koje poredе visoko restriktivne dijetе npr. VLED i konvencionalne višekalorijske dijetе pokazuju da se konvencionalnim pristupom gubitak postiže sporije ali se održava duže. Da bi se održao drastični gubitak težine postignut tradicionalnim metodama potrebno je izuzetno puno vežbanja [30].

Druge faktore bi takođe trebalo razmotriti kada se posmatraju ovi programi. Npr. pretpostavka da svi gojazni pacijenti znaju da odaberu zdravu ishranu nakon ukidanja restrikcija je nedokazana. Neki pacijenti smatraju da je rapidan gubitak težine suštinski i dovoljan u cilju poboljšanja njihovog medicinskog stanja [31].

Frekvencija obroka

Uticaј frekvencije obroka na težinu nije jasan i jednostavan kao što bi se očekivalo. Dosadašnji podaci upućuju na inverznu vezu između težine i frekvencije obroka [32]. Osobe koje češće jedu imaju bolje unutrašnje regulatorne sisteme sitost-gladi [33]. Nedavna studija pokazuje da gojazne žene jedu mnogo češće i da većinu obroka unose tokom popodneva u poređenju sa mršavim kontrolama [34]. Interventne studije ukazuju da jedan obrok dovodi do većeg unosa hrane na sledećem *ad libitum* obroku u poređenju sa istom količinom hrane koja je raspoređena na više obroka uprkos nepostojanju razlike između nivoa gladi i ukupne sekrecije insulina (mada su insulinske fluktuacije bile manje u grupi sa više obroka). Smatra se da se redukcija unosa može objasniti redukcijom insulinskih fluktuacija [35].

Frekvencija obroka ne dovodi do smanjenja ukupne sekrecije insulina (i ako može smanjiti fluktuacije) i ne utiče na ukupnu energetska potrošnju (čak se i postprandijalna termogeneza ne povećava većom frekvencijom obroka) [32,36].

Promena frekvencije obroka, na način da se ista količina hrane unose tokom više obroka, je teža nego što se pretpostavlja jer postoji snažna genetska predispozicija za obrazac u ishrani. De Castro je proučavao genetsku komponentu prema veličini obroka, frekvenciji i sastavu. Studija je pokazala da genetska komponenta objašnjava 44-65% varijacija [37]. Drugi faktori koji povećavaju frekvenciju obroka su dostupnost hrane [38] i primenjene restrikcije u ishrani [39]. Oni dovode do povećanog unosa hrane što prouzrokuje dobitak u težini. Kao zaključak, malo je činjenica koje ukazuju da frekvencija obroka ima ulogu u gubitku težine ako kalorijski unos nije smanjen.

Fizička aktivnost i gojaznost

Vežbanje je svako planirano, strukturisano i ponavljano pokretanje tela, koje se radi u cilju poboljšanja ili održavanja jedne ili više komponenti fizičkih sposobnosti. Fizička aktivnost je bilo koji telesni pokret, koga uključuje skeletna muskulatura, a koji rezultira povećanjem energetske potrošnje u odnosu na energetske potrošnje u stanju mirovanja. Uključuje ne samo vežbanje koje se svesno preduzima radi poboljšanja zdravlja ili fizičkih oblika i sport, već i odgovarajući utrošak energije u drugim vidovima aktivnog odmora, radne aktivnosti i domaćih poslova, što je u pitanjima energetske ravnoteže i regulacije telesne težine veoma važno.

Vežbanje i redukcija težine

Tokom 6 meseci treninga u 53 studije je došlo do prosečnog gubitka od 1,6 kg telesne mase, gubitka 2,6 kg masne mase, i dobitka od 1,0 kg bezmasne telesne mase [40]. Garrow i Summerbell su uradili meta-analizu uticaja vežbanja na promenu težine sa vežbama izdržljivosti bez dijetnog režima koje su uzrokovale prosečan gubitak težine od 3 kg tokom 30 nedelja kod muškaraca i 1,4 kg tokom 12 nedelja kod žena [41]. U studijama od 16 i manje nedelja nivo energetske potrošnje fizičkom aktivnošću je u korelaciji sa redukcijom telesne mase i ukupnom telesnom mašću [42]. Opseg energetske potrošnje varirao je između 500 i 5500 kcal nedeljno. Ako se opseg energetske potrošnje ograniči na 500-2000 kcal nedeljno, što je i najčešći opseg studija vežbanja, veza između doze vežbanja i gubitka u težini nije očigledna, najverovatnije zbog velikih individualnih varijacija. Zbog ograničenog broja podataka nije mogla biti potvrđena povezanost vežbanja i regionalne distribucije masnog tkiva iako je abdominalna mast imala tendenciju smanjivanja [42]. Za razliku od toga, vežbe otpornosti imaju mali efekat na težinu, ali pokazuju tendenciju smanjenja masti i povećanja bezmasne telesne mase (BTM) [43,44]. Iako samo vežbanje rezultira skromnim gubitkom telesne težine, ono se gotovo uvek preporučuje kao dodatak dijeti u programima redukcije težine. Prosečan gubitak težine u 7 studija u trajanju koje je variralo između 21 i 112 (u proseku 62) dana bio oko 1 kg veći kada je vežbanje kombinovano sa veoma niskokaloričnom dijetom (500-800 kcal na dan), naspram rezultata gde je za gubitak telesne mase korišćena samo dijeta (9.7 vs 8.6 kg) [45]. Pri manje strogim dijetama energetske restrikcije (sa unosom preko 1000 kcal po danu u trajanju od 5-26 nedelja) razlika je bila 0,8 kg (7.6 vs 6.8 kg; prosek iz 10 studija). Uprkos, ovom skromnom dodatnom gubitku težine, u dijeti u periodu od 1 godine kombinovane sa vežbanjem daju najbolje rezultate u održanju telesne težine [46]. Većina ispitivanja, takođe se bavila pitanjem da li dodavanje vežbanja nekoj dijeti energetske restrikcije smanjuje ili prevenira smanjenje BTM koja prati takve dijetu. Meta-analiza Garrow-a i Summerbella ukazuje da na svakih 10 kg gubitka težine samo dijetom, očekivani gubitak bezmasne telesne mase 2,9 kg kod muškaraca i 2,2 kod žena [41]. Kada je isti gubitak težine dostignut kombinacijom dijetu i vežbanja, očekivani gubitak BTM smanjuje se na oko 1,7 kg kod muškaraca i žena. Vežbe otpornosti mogu rezultirati uspešnijem očuvanjem BTM tokom perioda restrikcije unosa energije u odnosu na vežbe izdržljivosti.

Vežbanje i održavanje gubitka težine

Vežbanje ima presudan značaj za uspešno održavanje težine posle perioda gubljenja težine. Osobe koje uspešno održavaju telesnu težinu nakon gubitka, karakteriše visok nivo fizičke aktivnosti, nizak unos masti i visok unos ugljenih hidrata, i konstantno praćenje težine [47]. Kada su srednje izmerene promene težine izračunate za 11 randomiziranih studija u prosečnom trajanju praćenja od 20 meseci (u rasponu od 12-42 meseca), došlo se do rezultata da grupe ljudi koje vežbaju vrate 0,28 kg mesečno, a kontrolisane grupe u programu za redukciju težine vrate do 0,33 kg mesečno [48]. Razlog za ovaj nedostatak efikasnosti randomiziranih kontrolisanih ispitivanja može biti u tome što nivo fizičke aktivnosti prepisan u ovim studijama nije dovoljan i što je pristanak na program vežbanja nizak. U 18 mesečnoj studiji o održanju gubitka težine, koristeći kombinaciju terapije lekovima, dijetu i vežbanja, najvažniji indikatori uspešnog održanja gubitka težine su bili terapija lekovima tokom faze održanja gubitka težine, magnituda gubitka težine tokom faze gubitka težine i nivo fizičke aktivnosti u vremenu odmaranja tokom faze gubitka težine [49].

Vežbanje i energetske balans

Energetska potrošnja i energetske unos predstavljaju dve strane jednačine energetskog balansa. Da li vežbanje utiče na energetske balans kroz efekat na energetske potrošnju ili na energetske unos, ili njihovu kombinaciju? Ukupna dnevna energetske potrošnja (24-h EE), može se podeliti na nekoliko različitih komponenti: energetske potrošnja u mirovanju /RMR/, koji otprilike zauzima 60-70% dnevne energetske potrošnje, i dijetom indukovana termogeneza (DIT), oko 10%, i energetske potrošnja uzrokovana fizičkom aktivnošću ili vežbanjem koja je najpromenljivija komponenta i može varirati od 15% kod sedentarnog načina života do 30-40% kod aktivnih osoba, do čak 400% kod profesionalnih biciklista u ekstremnim okolnostima. Intenzivno vežbanje može imati efekat na sve tri komponente. Osim intenzivnog uticaja redovno vežbanje ili trening mogu imati dodatne efekte.

Energetske potrošnja tokom vežbanja kod mršavih i gojaznih

Gojazni moraju verovatno raditi više mehaničkih radnji tokom šetnje kako bi izbegli trenje između ruku i torza a ruke i noge moraju se šire njihati kako bi se mogle kretati oko butina i torza [50]. Promene u težini takođe mogu uticati na efikasnost rada mišića: povećanje težine smanjuje radnu efikasnost, dok povećanje težine povećava efikasnost rada mišića [51]. Neto utrošak energije tokom vežbanja (ukupni utrošak energije-utrošak energije odmora) grubo varira između 2 (lagani hod) i 20 MET-a (kcal/kg/h) (kros kantri skijanje). Treba imati u vidu da su ovo prosečne vrednosti primenljive u prosečnim okolnostima primenjene na negojazne osobe. Redovno vežbanje ili trening mogu dovesti do efektnijeg pokreta lokomotornog sistema: energetske utrošak trčanja pri određenoj brzini je kod onih koji treniraju za 15% manji nego kod neutreniranih trkača, elitni plivači troše i do 50% manje energije pri određenoj brzini plivanja od netreniranih.

Energetske potrošnja kiseonika (EPOC) može ostati povišena i do 48h tokom oporavka od intenzivnog vežbanja, a neki od uzroka su dati u tabeli 1.

Ponovna sinteza ATP-a i CP-a
Ponovna sinteza glikogena iz laktata
Oksidacija laktata
Ponovno punjenje skladišta kiseonika [hemoglobin i mioglobin]
Termogeničke posledice povišene telesne temperature
Termogeničke posledice noradrenalina i adrenalina
Povišen puls, pojačano disanje i ostale fiziološke funkcije
Pojačano kruženje trigliceridne masne kiseline

Tabela 1.

Uzroci povećane potrošnje kiseonika nakon vežbanja [EPOC]

Ukupna magnituda EPOC-a zavisi od intenziteta i trajanja vežbanja, sa malim EPOC kada je intenzitet ispod 70% od maksimalne potrošnje kiseonika (VO_{2max}). Primećene su vrednosti i do 32 L (150 kcal) tokom 12h nakon vežbanja, ali slabo do umereno vežbanje rezultira energetskom potrošnjom do 30 kCal po treningu. Dijeta umanjuje EPOC [52]. Prepisivanjem slabog ili umerenog vežbanja za opštu populaciju rezultovalo bi EPOC-om od maksimalno 30 kcal po treningu [53]. EPOC nije analiziran na gojaznim.

Vežbanje i morbiditet i mortalitet povezan sa gojaznošću

Gojaznost je udružena sa povećanim preuranjenim mortalitetom i povećanim rizikom od hroničnih bolesti. Treniranje poboljšava insulinsku osetljivost skeletnih mišića, na transport glukoze kod insulin-senzitivnih i insulin-rezistentnih osoba koje su gojazne ili imaju dijabetes tip 2 [54]. Poboľsanje tolerancije glukoze nakon treniranja može biti uslovljena intenzitetom vežbanja, promenama u količini masnog tkiva, intervalom između vežbanja i testiranja gluko-tolerancije, kao i stepena intolerancije glukoze [55]. Redukcija postprandijalnog nivoa triglicerida se javlja već posle prvog seta vežbi. To dovodi i do povećanja HDL holesterola ako se vežbe izvode redovno [56]. Dugotrajan trening dovoljnog volumena (>1200 kcal/nedeljno) smanjuje koncentraciju triglicerida, povećava HDL holesterol u serumu, bez promene ukupnog holesterola, sa većim odgovorom od onog pri promeni u režimu ishrane [57]. Epidemiološke studije govore da je viši stepen fizičke aktivnosti udružen sa manjom incidencijom hipertenzije. Ova uslovljenost je nezavisna od vrednosti BMI ili telesnih masti, iako studije sa Harvarda pominju obrnut odnos između vežbanja i incidence hipertenzije koja je izraženija u gojaznih osoba [58]. Meta-analize pokazuju da je treniranje hipertenzivnih osoba dovelo do smanjenja krvnog pritiska prosečno 7 mmHg sistolnog i 6 mmHg dijastolnog (3 mmHg i 2 mmHg kod normotenzivnih osoba), i da su te promene su bile nezavisne od promena u telesnoj masi [58]. Nekoliko mehanizama može objasniti uticaj treninga na smanjenje krvnog pritiska: redukcija simpatičke aktivnosti, poboljšana endotel posredovane vazodilatacije, povećanje sistemske arterijske komplijanse i promene barorefleksne kontrole u vaskularnoj rezistenciji skeletnih mišića [59], i taj efekat nije pojačan dodatkom redukcione dijeta.

U literaturi ne postoji dovoljno randomizovanih, kontrolisanih studija koje se bave uticajem vežbanja gojaznih ljudi na poremećaje povezane sa gojaznošću (različiti

tipovi neoplazmi, kamen u zući, osteoartritis, bol u leđima, sleep apnea, reproduktivne abnormalnosti, zdravstveno lošiji kvalitet života). Manje rigorozne, kontrolisane studije sugerišu pozitivne efekte vežbanja na rizik od kancera kolona, hormon-senzitivnih tumora, kao i kamena u zući. Nejasno je da li su ti efekti nezavisni od gubitka u telesnoj masi. Nema dovoljno podataka za druge poremećaje [60]. Ima mnogo kontraverznih podataka o tome da je gojaznost nezavisni prediktor prerane smrtnosti, ali epidemiološke studije skoro konstantno pokazuju da svaki BMI ili kategorija gojaznosti kod muškaraca i žena sa višom aerobnom kondicijom ili stepenom fizičke aktivnosti imaju nizi ukupni rizik od smrti [61].

Preporuke za vežbanje kao elementa programa za lečenje gojaznosti

Specificne preporuke vezane za vežbanje u cilju kontrole telesne mase počele su još od 1990. godine [62]. U početku program vežbanja je bio koncipiran tako da se sprovodi 3 dana nedeljno, u trajanju od najmanje 20 minuta intenziteta pri kome se troši najmanje 300 kcal po treningu. Svetska zdravstvena organizacija je takođe usvojila ove preporuke. Nedavno objavljene 2 publikacije sugerišu da je intenzitet fizičke aktivnosti koji prevenira povećanje telesne mase verovatno viši od trenutno preporučene [63], te se procenjuje da je 45-60 minuta srednje intenzivnog vežbanja dnevno neophodno da se prevenira prelaz osoba iz grupe sa prekomernom težinom u grupu gojaznih. Takođe je potrebno 60-90 min srednje intenzivnog vežbanja dnevno ili kraći trening većeg intenziteta da se prevenira ponovno dobijanje u težini posle mršavljenja kod gojaznih osoba [63]. Trenutno nema jedinstvenog odgovora koji bi tip vežbanja najviše odgovarao gojaznim osobama. Odgovor zavisi od primarnog cilja vežbanja: da li je to redukcija telesne mase, redukcija procenta masti, povećana oksidacije masti, smanjenje rizika, poboljšanje fizičke spremne, mentalno blagostanje ili zdravlje? Individualne razlike u odgovoru na trenažni proces su takođe bitne. Dinamično aerobno vežbanje se obično preporučuje u cilju poboljšanja kardiovaskularne kondicije i unapređenja zdravlja, kao i u programu kontrole telesne mase. U cilju postizanja što većeg energetskog gubitka, vazno je da fizičkom aktivnosti budu obuhvaćene velike grupe mišića. Kod gojaznih pacijenata aktivnosti kao što su plivanje ili biciklizama mogu biti posebno odgovarajuće. Za poboljšanje mišićne mase, snage i izdržljivosti preporučuje se dodavanje ritmičkih vežbi otpornosti koje vrše pri skromnim ili malim brzinama, izvršavajući kompletne pokrete koji ne ugrožavaju normalno disanje.

Doziranje frekvencije i trajanja treninga je jednostavno i jasno. Intenzitet vežbanja može doziran kao apsolutni, apsolutno radno opterećenje, ali se obično prepisuje kao relativni, kao što je procenat maksimalnog unosa kiseonika [VO_{2max}] (tabela 2).

Relativni intenziteti mogu biti klasifikovani u Tabeli 24.3. Pošto je VO_{2max} teško meriti u van-laboratorijskim uslovima vežbanja, doziranje intenziteta vežbanja se obično zasniva na pulsu [[kao procenat izmerenog, mada uobičajeno procenjenog, maksimalnog pulsa [HR_{max}] ili rezerve pulsa [HRR tj. Maksimalni puls-puls odmora]] ili subjektivnom osećanju napora [RPE , stepen primećenog napora]. Ovo se zasniva na linearnom odnosu između $\%HR_{max}$ ili $\%HRR$ i RPE s jedne strane, i $\%VO_{2max}$ s druge strane. Ustanovljeno je da je odnos između $\%HR_{max}$ ili $\%HRR$ i $\%VO_{2max}$ sličan kod mršavih i gojaznih odraslih osoba [64]. Može se

Relativni intenzitet [%]			Klasifikacija intenziteta
%HRmax	%VO ₂ max ili %HRR	RPE	
<35	<30	<10	Vrlo nizak
35-59	30-49	10-11	Nizak
60-79	50-74	12-13	Umeren
80-89	75-84	14-16	Visok
≥90	≥85	>16	Vrlo visok

Tabela 2. Klasifikacija intenziteta vežbanja zasnovana na 20-60 min. vežbi izdržljivosti

predvideti pomoću formule “220-godine”; Kod gojaznih je ustanovljeno da je formula “220-0.5 x godine” preciznija [64]. Međutim, u drugoj studiji odnos između %HRR i %VO₂max se kod gojaznih žena menjao sa gubitkom težine. Određeni RPE koji odgovara istom VO₂max pre i nakon gubitka težine bio je dosledan sa postojećim uputstvima [70% VO₂max =13-14 RPE] [65]. RPE se stoga može upotrebljavati kao subjektivna oznaka intenziteta vežbanja kod gojaznih.

Izuzev korisnih efekata, vežbanje takođe može biti rizično. Najozbiljniji, ali relativno redak je rizik od iznenadne srčane smrti, koja je često rezultat koronarne aterosklerotske bolesti arterija, koja joj leži u osnovi. Vežbanje, takođe prolazno povećava rizik od akutnog infarkta miokarda. Relativni rizik i od infarkta miokarda i od iznenadne smrti uzrokovane vežbanjem najveći je kod osoba koje su fizički najmanje aktivne a praktikuju neuobičajeno izrazito vežbanje visokog intenziteta. Sedentarne osobe bi trebalo da izbegavaju izolovane runde vežbanja izrazito visokog intenziteta i da vremenom postepeno povećavaju nivo fizičke aktivnosti [66]. Iako manje ozbiljan rizik od padova i mišićno-skeletnih povreda, je mnogo veći. Rizik od povreda povećava se sa gojaznošću, količinom vežbanja i učešćem u vežbanju intenzivnog intenziteta, dok su bolja kondicija i postepeno povećavanje količine vežbanja tokom vremena povezani sa smanjenjem rizika od povrede.

LITERATURA

1. Anonymous. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr* 1998; 68: 899-917.
2. Astrup A. Dietary approaches to reducing body weight. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 1999; 13: 109-20.
3. Glenny AM, O’Meara S, Melville A, Sheldon TA, Wilson C. The treatment and prevention of obesity: a sistematic review of the literature. *Int J Obes* 1997; 21: 715-37.
4. Anonymous. Very low-calorie diets. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity, National Institutes of Health [comment]. *JAMA* 1993; 270: 967-74.
5. Wadden TA. The treatment of obesity: an overview. U: Stunkard A, Wadden T, eds. *Obesity: Theory and Therapy*. New York: Raven Press, 1993; 197-217.

6. Lantz H, Peltonen M, Agren L, Torgerson JS. Intermittent versus on-demand use of a very low calorie diet: A randomized 2-year clinical trial. *J Intern Med* 2003; 253: 463-71.
7. Williams KV, Mullen ML, Kelley DE, Wing RR. The effect of short periods of caloric restriction on weight loss and glycemic control in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1998; 21: 2-8.
8. Astrup A, Rossner S. Lessons from obesity management programmes: greater initial weight loss improves long-term maintenance. *Obes Rev* 2000; 1: 17-9.
9. Heitmann BL, Lissner L. Dietary underreporting by obese individuals: is it specific or non-specific? *BMJ* 1995; 311: 986-9.
10. Stubbs RJ, Ritz P, Coward WA, Prentice AM. Covert manipulation of the ratio of dietary fat to carbohydrate and energy density: effect on food intake and energy balance in free-living men eating ad libitum. *Am J Clin Nutr* 1995; 62: 330-7.
11. Lissner L, Heitmann BL. Dietary fat and obesity: evidence from epidemiology. *Eur J Clin Nutr* 1995; 47: 461-81.
12. Willett WC. Dietary fat plays a major role in obesity [comment]. *Obes Rev* 2002; 3: 59-68.
13. Astrup A. The American paradox: the role of energy-dense fat-reduced food in the increasing prevalence of obesity. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1998; 41: 573-7.
14. Yu-Poth S, Zhao G, Etherton T, Naglak M, Jonnalagadda S, Kris-Etherton PM. Effects of the National Cholesterol Education Program's Step I and Step II dietary intervention programs on cardiovascular disease risk factors: a meta-analysis [comment]. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 632-46.
15. Jeffery R, Hellerstedt WL, French SA, Baxter JE. A randomized trial of counseling for fat restriction versus calorie restriction in the treatment of obesity. *Int J Obes* 1995; 19: 132-7.
16. Glenny AM, O'Meara S, Melville A, Sheldon TA, Wilson C. The treatment and prevention of obesity: a systematic review of the literature. *Int J Obes* 1997; 21: 715-37.
17. Hung T, Sievenpiper JL, Marchie A, Kendall CWC, Jenkins DJ. Fat versus carbohydrate in insulin resistance, obesity, diabetes and cardiovascular disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2003; 6: 165-76.
18. Noakes M, Clifton PM. Weight loss and plasma lipids. *Curr Opin Lipidol* 2000; 11: 65-70.
19. Kuller LH, Simkin-Silverman LR, Wing RR, Meilahn EN, Ives DG. Women's Healthy Lifestyle Project: A randomized clinical trial: results at 54 months. *Circulation* 2001; 103: 32-7.
20. Fleming RM. The effect of high-, moderate-, and low-fat diets on weight loss and cardiovascular disease risk factors. *Prev Cardiol* 2002; 5: 110-8.
21. Zamboni A, Sartore G, Passera D, Francini-Pesenti F, Bassi A, Basso C et al. Effects of hypocaloric dietary treatment enriched in oleic acid on LDL and HDL subclass distribution in mildly obese women. *J Intern Med* 1999; 246: 191-201.

22. St Jeor ST, Howard BV, Prewitt TE, Bovee V, Bazzarre T, Eckel RH. Dietary protein and weight reduction: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism of the American Heart Association [comment]. *Circulation* 2001; 104: 1869-74.
23. Bravata D, Sanders L, Huang J, Krumholz H, Olkin I, Gardner CD et al. Efficacy and safety of low-carbohydrate diets: a systematic review. *JAMA* 2003; 289: 1837-50.
24. Klauer JM, Aronne LJM. Managing overweight and obesity in women. *Clin Obstet Gynecol* 2002; 45: 1080-8.
25. Fleming RM. The effect of high-protein diets on coronary blood flow. *Angiology* 2000; 51: 817-26.
26. Roughead ZK, Johnson LK, Lykken GI, Hunt JR. Controlled high meat diets do not affect calcium retention or indices of bone status in healthy postmenopausal women. *J Nutr* 2003; 133: 1020-6.
27. Garner DM, Wooley SC. Confronting the failure of behavioral and dietary treatments for obesity. *Clin Psychol Rev* 1991; 11: 729-80.
28. Klem ML, Wing RR, McGuire MT, Seagle HM, Hill JO. A descriptive study of individuals successful at long-term maintenance of substantial weight loss [comment]. *Am J Clin Nutr* 1997; 66: 239-46.
29. Sbrocco T, Nedegaard RC, Stone JM, Lewis EL. Behavioral choice treatment promotes continuing weight loss: preliminary results of a cognitive-behavioral decision-based treatment for obesity. *J Consult Clin Psychol* 1999; 67: 260-66.
30. Paisey RB, Frost J, Harvey P, Paisey A, Bower L, Paisey RM et al. Five year results of a prospective very low calorie diet or conventional weight loss programme in type 2 diabetes. *J Hum Nutr Diet* 2002; 15: 121-7.
31. Miller WC, Jacob AV. The health at any size paradigm for obesity treatment: the scientific evidence. *Obes Rev* 2001; 2: 37-45.
32. Bellisle F, McDevitt R, Prentice AM. Meal frequency and energy balance. *Br J Nutr* 1997; 77: S57-70.
33. Westerterp-Plantenga MS, Kovacs EM, Melanson KJ. Habitual meal frequency and energy intake regulation in partially temporally isolated men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 102-10.
34. Berteus Forslund H, Lindroos AK, Sjostrom L, Lissner L. Meal patterns and obesity in Swedish women—a simple instrument describing usual meal types, frequency and temporal distribution. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: 740-7.
35. Speechly DP, Buffenstein R. Greater appetite control associated with an increased frequency of eating in lean males. *Appetite* 1999; 33: 285-97.
36. Thomsen C, Christiansen C, Rasmussen OW, Hermansen K. Comparison of the effects of the two weeks' intervention with different meal frequencies on glucose metabolism, insulin sensitivity and lipid levels in non-insulin-dependent diabetic patients. *Ann Nutr Metab* 1997; 41: 173-80.

37. De Castro JM. Genetic influences on daily intake and meal patterns of humans. *Physiol Behav* 1993; 53: 777-82.
38. Stubbs RJ, Johnstone AM, Mazlan N, Mbaiwa SE, Ferris S. Effect of altering the variety of sensorially distinct foods, of the same macronutrient content, on food intake and body weight in men. *Eur J Clin Nutr* 2001; 55: 19-28.
39. Lamberg L. Psychiatric help may shrink some waistlines. *JAMA* 2000; 284: 291-3.
40. Wilmore JH. Variations in physical activity habits and body composition. *Int J Obes* 1995; 19 (4): S107-112.
41. Garrow JS, Summerbell CD. Meta-analysis effect of exercise, with or without dieting, on the body composition of overweight subjects. *Eur J Clin Nutrition* 1995; 49: 1-10.
42. Ross R, Janssen I. Physical activity, total and regional obesity: dose-response considerations. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: S521-S527.
43. Ballor DL, Kessey RE. A meta-analysis of the factors affecting exercise-induced changes in body mass, fat mass and fat free mass in males and females. *Int J Obes* 1991; 15: 717-726.
44. Poehlman ET, Denino WF, Beckett T, Kinaman KA, Dionne LJ, Dvorak R, et al. Effect of endurance and resistance training on total daily energy expenditure in young women: a controlled randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1004-9.
45. Donnely JE, Jakicic J, Gunderson S. Diet and body composition. *Sports Medicine* 1991; 12: 237-249.
46. Wing RR. Physical activity in the treatment of adulthood overweight and obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: S547-S552.
47. Wing RR, Hill JO. Successful weight loss maintenance. *Annu Rev Nutr* 2001; 21: 323-341.
48. Fogelholm M, Kukkonen-Harjula K. Does physical activity prevent weightgain - a systematic review. *Obes Rev* 2000; 1: 95-112.
49. Van Baak MA, van Mil E, Astrup AV, Finer N, Van Gaal LF, Hilsted J, et al. For the STORM Study Group. Leisure time physical activity is an important determinant of long-term weight maintenance after weight loss on the STORM trial. *Am J Clin Nutr* 2003; 78: 209-214.
50. Foster GD, Wadden TA, Kendrick ZV, Letizia KA, Lander DP, Conill AM. The energy cost of walking before and after significant weight loss. *Med Sci Sports Exerc* 1995; 27: 888-894.
51. Rosenbaum M, Vandenborne K, Goldsmith R, Simoneau JA, Heymsfield S, Joannise DR, et al. Effects of experimental weight perturbation on skeletal muscle work efficiency in human subjects. *Am J Physiol* 2003;285: R183-192.
52. Fukuba Y, Yano Y, Murakami H, Kan A, Miura A. The effect of dietary restriction and menstrual cycle on excess post-exercise oxygen consumption [EPOC] in young women. *Clin Physiol* 2000; 20: 165-9.
53. Poehlman ET, Melby CL, Goran MI. The impact of exercise and dietrestriction on daily energy expenditure. *Sports Medicine* 1991; 11: 78-101.

54. Henriksen EJ. Effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol* 2002; 93: 788-796.
55. Kelleu DE, Goodpaster BH. Effects of physical activity on insulin action and glucose tolerance in obesity. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: S619-S623.
56. Gill JMR, Herd SL, Hardman AE. Moderate exercise and post-prandial metabolism: issues of dose-response. *Journal of sport science* 2002; 20: 961-7.
57. Durstine JL, Grandjean PW, Cox CA, Thompson PD. Lipids, lipoproteins and exercise. *J Cardiopulm Rehabil* 2002; 22: 385-398.
58. Fagard RH. Physical activity in the prevention and treatment and hypertension in the obese. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: S624-S630.
59. Van Baak MA. Exercise and hypertension: facts and uncertainties. *Br J Sports Med* 1998; 32: 6-10.
60. Rissanen A, Fogelholm M. Physical activity in the prevention and treatment of other morbid conditions and impairments associated with obesity: current evidence and research issues. *Med Sci Sports Exerc* 1999; 31: S635-S645.
61. Crespo CJ, Garcia Palmieri MR, Perez Perdomo R, Mcgee DL, Smit E, Sempos CT, et al. The relationship of physical activity and body weight with all-cause mortality: results from the Heart Health Puerto Rico Program. *Ann Epidemiol* 2002;12:543-552
62. American College of Sports Medicine. The recommended quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory and muscular fitness in healthy adults. *Med Sci Sports Exerc* 1990; 22: 265-274.
63. Saris WHM, Blair SN, van Baak MA, Eaton SB, Davies PS, Di Pietro L, et al. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev* 2003; 4: 101-114.
64. Miller WC, Wallace JP, Eggert KE. Predicting max HR and HR-VO₂ relationship for exercise prescription in obesity. *Med Sci Sports Exerc* 1991; 25: 1077-1081.
65. Jakicic JM, Donnelly JE, Pronk NP, Jawad AF, Jacobsen DJ. Prescription of exercise intensity for the obese patient: the relationship between heart rate, VO₂ and perceived exertion. *Int J Obes* 1995; 19: 382-7.
66. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, et al. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council of Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* 2003; 107: 3109-3116.

METABOLIČKI SINDROM

Aleksandra Kendereški

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa autora:

Aleksandra Kendereški,

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Dr Subotića 13, 11000 Beograd

E-mail: Kendereški@eunet.yu

METABOLIC SYNDROME

Aleksandra Kendereški

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia

Author's address:

Aleksandra Kendereški,

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia, Dr Subotića 13, 11 000 Beograd

E-mail: Kendereški@eunet.yu

SAŽETAK

Metabolički sindrom čini grupa faktora rizika često udruženih sa centralnom gojaznošću, koji povećavaju dugotrajni rizik za razvoj šećerne bolesti i aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti. Sindrom se razvija kroz interakciju gojaznosti i metaboličke predisponiranosti. Urbanizacija i nedostatak fizičke aktivnosti doprinose naglom porastu gojaznosti i učestalosti metaboličkog sindroma.

Ako se nastavi, ovaj trend može značajno i negativno uticati na dužinu života. Sa shvatanjem značaja ovog problema raste i napor da se ove osobe na vreme dijagnostikuju i leče. Promocija kontrole telesne težine i fizičke aktivnosti, koje čine suštinu lečenja gojaznosti i metaboličkog sindroma, treba da zauzme važno mesto u zdravstvenim sistemima svih zemalja. Ako promena stila života nije dala odgovarajuće rezultate, treba uvesti farmakoterapiju pojedinih komponenti sindroma u zavisnosti od intenziteta prethodno određenog kratkotrajnog kardiovaskularnog rizika.

Cljučne reči: metabolički sindrom, kardiovaskularna bolest, šećerna bolest tip 2

ABSTRACT

Metabolic syndrom represents a cluster of risk factors commonly associated with central obesity, that in turn are associated with an increased risk of diabetes mellitus type 2 and atherosclerotic cardiovascular diseases. The syndrome develops through interplay of obesity and metabolic susceptibility. Urbanization and sedentary life habits are producing sharp increase in obesity and metabolic syndrome.

If the trend continues, it has been speculated that longevity may be profoundly and negatively affected. Increased awareness of the problem has led to a greater emphasis on identifying those at risk and initiation of early and targeted intervention. Public health efforts to promote weight control and physical activity, which are first line therapy of the obesity and metabolic syndrome, should be given high priority in all nations. If lifestyle change is not sufficient, then drug therapies for abnormalities in the individual risk factor are indicated in accordance with previously estimated short-term cardiovascular risk.

Key words: metabolic syndrome, cardiovascular disease, diabetes mellitus type 2

UVOD

Industrijalizovani svet i razvijene zemlje suočeni su sa rastućom epidemijom gojaznosti i šećerne bolesti tipa 2. Posledice ove epidemije su porast kardiovaskularnih oboljenja i hroničnih komplikacija šećerne bolesti. Ako se nastavi, ovaj trend može značajno i negativno uticati na dužinu života. Porast gojaznosti, šećerne bolesti i rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti posledica je povećanog kalorijskog unosa, hrane bogate mastima i ne-kompleksnim ugljenim hidratima uz smanjenu fizičku aktivnost u rizičnoj populaciji. Sa shvatanjem značaja ovog problema raste i napor da se ove osobe na vreme dijagnostikuju i leče.

Koncept metaboličkog sindroma (MetS) odnosno udruživanja metaboličkih faktora rizika, prvi je izneo Eskil Kylin pre skoro 100 godina. Savremene definicije metaboličkog sindroma nastale su tokom protekle dve dekade i baziraju se na činjenici da osobe koje imaju povećani rizik za razvoj šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti često poseduju iste faktore rizika. Ovi faktori rizika se udružuju češće no što se slučajno može očekivati (1). Nakon početne definicije Svetske zdravstvene organizacije 1998 g. (2), koja stavlja težište na parametar insulinske rezistencije, Nacionalni holesterol obrazovni program je 2001 g. u III preporukama za lečenje odraslih (1) predložio jednostavnu definiciju, lako primenljivu u svakodnevnoj praksi za otkrivanje bolesnika koji imaju metabolički sindrom. Meta-analiza prospektivnih studija koje su koristile ovu definiciju pokazala je da MetS sindrom povećava rizik za razvoj tipa 2 šećerne bolesti i kardiovaskularnih bolesti (3). Razlike u prevalenci metaboličkog sindroma korišćenjem ove dve definicije su i do 25%. Nedavno je Internacionalna dijabetesna federacija predložila jedinstvenu definiciju (4), koja je praktična, slična definiciji Nacionalnog holesterol obrazovnog programa, ali naglašava značaj centralne gojaznosti i uzima u obzir etničku pripadnost.

U Sjedinjenim američkim državama oko 25% odrasle populacije ima metabolički sindrom (5), dok je prevalenca u Evropi nešto niža, i još niža u nerazvijenim zemljama. Ekstrapolacija epidemioloških podataka ukazuje da će prevalenca metaboličkog sindroma dramatično porasti u budućnosti. Prevalenca se povećava sa starošću, veća je u: muškaraca, obolelih od šećerne bolesti (85% ima metabolički sindrom), i u nekim etničkim grupama (američki starosedeooci, afroamerikanci, stanovnici azije posebno jugoistočne, polinežanskih i pacifičkih ostrva).

Metabolički sindrom je udružen sa povećanim rizikom za razvoj šećerne bolesti tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti (6,7). Mada se odnedavno vodi polemika oko njegovog koncepta (8), kao i da li su važeće definicije dovoljno specifične, senzitivne i imaju prediktivnu moć da bi bile klinički korisne, metabolički sindrom je prihvaćen kao važan i čest kardiovaskularni faktor rizika od strane organizacija kao što su Svetska zdravstvena organizacija (2), Internacionalna dijabetesna federacija (4) i Nacionalni holesterol obrazovni program u Sjedinjenim američkim državama (1). Kritičari koncepta metaboličkog sindroma, ističu da dijagnostička vrednost sindroma kao celine nije veća od zbira njegovih sastavnih delova. Podaci međutim ukazuju da sa porastom broja parametara MetS, raste rizik geometrijskom (multiplikativnom) progresijom te da je dijagnostikovanje udruženosti kardiovaskularnih faktora rizika važno. Svakako da svest o značaju metaboličkog sindroma,

u kliničkoj praksi doprinosi ranijem dijagnostikovanju i lečenju osoba sa povećanim rizikom, što opravdava postojanje ove dijagnoze.

Zabrinjavajuće je i odsustvo jedinstvene patofiziologije metaboličkog sindroma. U originalnom Reavenovom opisu metaboličkog sindroma 1988 g., sugerisano je da insulinska rezistencija ima ključnu ulogu. Centralna gojaznost je u to vreme shvaćena kao čest komorbiditet koji potencira insulinsku rezistenciju, a ne kao ključni faktor u patogenezi. Savremena shvatanja ključnu ulogu pripisiju centralnoj gojaznosti, kao što vidimo iz definicije Internacionalne dijabetesne federacije.

Metabolički sindrom kao multipli kardiovaskularni faktor rizika

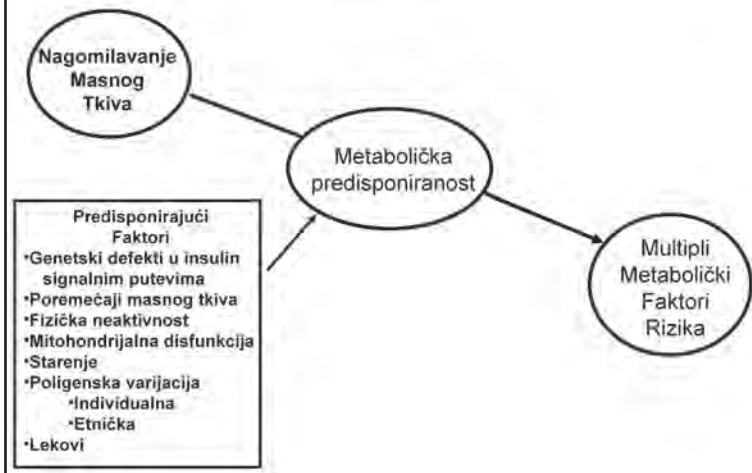
Metabolički sindrom je jedan od nekoliko faktora rizika za aterosklerozna kardiovaskularna oboljenja (ASKVB). Predstavlja kombinaciju faktora rizika, za razliku od pojedinačnih faktora rizika kao što su pušenje, hiperholesterolemija, šećerna bolest i povišen krvni pritisak. Metabolički sindrom uključuje: aterogenu dislipidemiju, hipertenziju, hiperglikemiju, protrombotično i proinflamatorno stanje (1,4). U uznapređovalom obliku prisutna je hiperglikemija (šećerna bolest tip 2). Kao stanje udruženosti više kardiovaskularnih faktora rizika, metabolički sindrom se može smatrati višestrukim (kompleksnim) kardiovaskularnim faktorom rizika. I bez prisustva šećerne bolesti rizik za razvoj aterosklerotskih kardiovaskularnih bolesti je dvostruko veći u osoba sa metaboličkim sindromom (9). Sa razvojem šećerne bolesti ovaj rizik se znatno povećava. Metabolički sindrom je sve češći kardiovaskularni faktor rizika u Sjedinjenim američkim državama i širom sveta, a u Aziji postaje dominantan faktor rizika.

Patogeneza metaboličkog sindroma

Puno se diskutuje o patogenezi metaboličkog sindroma. Metaboličke interakcije koje rezultuju u grupisanju metaboličkih faktora rizika nisu u potpunosti poznate. Ipak, ovo grupisanje izgleda da zavisi od dva glavna faktora: deponovanja masnog tkiva i metaboličke predisponiranosti. Na sl. 1 data je pojednostavljena patogenetska šema. Ključni poremećaj je metabolička predisponiranost za sindrom. Kada se predisponirane osobe ugoje, razvija se sindrom.

Brojni faktori doprinose metaboličkoj predisponiranosti: genetski defekti u insulinskim signalnim putevima, razni poremećaji masnog tkiva, fizička neaktivnost, mitohondrijalna disfunkcija, poligenska varijabilnost u pojedinaca i izvesnih etničkih grupa, starenje, endokrini poremećaji i neki lekovi (9). Medijatori metaboličke predisponiranosti se intenzivno istražuju. Neki od fokusa ovih istrživanja - tzv. glavni metabolički regulatori - uključuju: puteve aktivirane insulinskim receptorima, zapaljenjske kaskade, AMP kinaze, endokanabinoidne receptore, nuklearne receptore, kortikosteroide i mitohondrijalne oksidativne puteve. Mnoge osobe sa metaboličkom predisponiranošću imaju insulinsku rezistenciju. Obzirom da se insulinska rezistencija često udružuje sa višestrukim kardiovaskularnim faktorima rizika koji čine metabolički sindrom (10), često se ovaj sindrom naziva sindrom insulinske rezistencije. Nije međutim poznato u kojoj meri je insulinska rezistencija uzrok ili je posledica višestrukih

Sl. 1. Predložena šema patogeneze metaboličkog sindroma:



Slika 1

uzroka metaboličkog sindroma. Konačno, intenzitet pojedinih metaboličkih faktora rizika varira u pojedinaca i etničkih grupa (9). Time se patogeneza proširuje na predisponiranost prema tom faktoru rizika. Neke osobe sa metaboličkim sindromom su više podložne razvoju dislipidemije, neke razvoju hipertenzije, a druge šećerne bolesti. Neosporno, uticaji na razvoj individualnih faktora rizika takodje variraju, i to se mora uzeti u obzir u patogenezi sindroma.

Mada višestruki uticaji doprinose razvoju metaboličkog sindroma, sindrom je redak u odsustvu deponovanja masnog tkiva. Sa porastom gojaznosti raste i prevalenca MetS (11). Prema tome gojaznost je glavna pokretačka snaga u razvoju metaboličkog sindroma. Posebno je pogubna za osobe koje su metabolički predisponirane iz drugih razloga. Masno tkivo nije samo mesto deponovanja triglicerida već i dinamički endokrini organ. U gojaznih osoba, deponovano masno tkivo oslobadja razne faktore koji doprinose razvoju MetS. Povećano oslobađanje slobodnih masnih kiselina predisponira ektopičnom deponovanju masti u jetri, mišićima i visceralnom masnom tkivu. Masno tkivo luči brojne peptide i citokine tzv. adipokine kao što su leptin, adiponektin i tumor nekroza faktor- α , kao i inflamatorne citokine, plazminogen aktivator inhibitor-1 (PAI-1), rezistin i angiotenzinogen (12) koji utiču na metabolizam u celini. Sa gojaznošću povećava se njihovo lučenje, osim adiponektina koji je snižen. Mnoge studije povezuju navedene produkte masnog tkiva sa insulinskom rezistencijom i sa razvojem kardiovaskularnih faktora rizika (12).

Oni učestvuju u patogenezi metaboličkog sindroma preko uticaja na unos hrane, potrošnju energije, telesnu težinu, i uticaja na jetru, mišiće, pankreasna ostrvca, srce i vaskularni endotel. Moguće je da ključnu ulogu ima leptin putem svoje fiziološke uloge da štiti organizam u uslovima umerenog kalorijskog suficita, regulišući depozite masnog tkiva i ektopično masno tkivo. Moguće je da u uslovima dugotrajnog kalorijskog suficita dolazi do maladaptacije u

nekih predisponiranih osoba razvojem rezistencije na leptin. Ako su ove osobe i dalje izložene kalorijskom suficitu, dolazi do posledičnog deponovanja masti u masnom tkivu i ektopičnom-masnom tkivu, insulinske rezistencije, i potpuno razvijenog MetS (13).

Definicija i preklapanje interesa

Većina istraživača se slaže da se kardiovaskularni faktori rizika- aterogena dislipidemija, hipertenzija, hiperglikemija, protrombotičko i proinflamatorno stanje – često grupišu u pojedinih osoba. Drugim rečima prihvataju da takvo grupisanje postoji i da je često. Sve se ove komponente mogu otkriti laboratorijskim analizama različitog stepena sofisticiranosti. Neslaganje postoji oko dijagnostikovanja MetS putem malog broja jednostavnih laboratorijskih analiza, odnosno oko definicije MetS. Kritikuje se koncept MetS zbog nesavršenosti u dijagnostikovanju kompleksnog poremećaja kroz jednostavne kliničke parametre (8). Definicija Nacionalnog holesterol obrazovnog programa dijagnostikuje MetS ako je prisustno tri od navedenih pet lako merljivih kriterijuma: centralna gojaznost, hipertrigliceridemija, snižena koncentracija HDL-holesterola, hipertenzija i povišena glikemija. Ova jednostavna, praktična definicija umesto kompleksnijih merenja, je prihvaćena od strane mnogih, ali ne svih (8), istraživača.

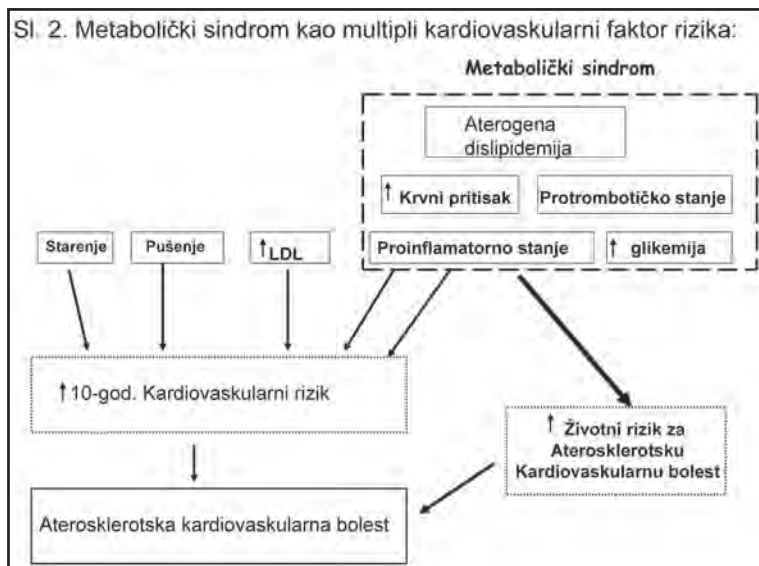
Mnoge grane medicine zainteresovane su za metaboličke komplikacije koje proizilaze iz gojaznosti i metaboličke predisponiranosti. MetS koji je jedna od njih, se najčešće smatra kao kardiovaskularni faktor rizika. Međutim, često je udružen sa drugim bolestima kao što su: predijabetes i šećerna bolest tip 2, masna jetra, holesterolska kalkuloza žučne kese, sindrom policističnih jajnika, obstruktivna "sleep apnea", giht i neke vrste karcinoma (9). Mnoga gledišta i raznoliki interesi rezultuju u različitim tumačenjima posledica metaboličke disregulacije. Istovremeno, preklapanje metaboličkih stanja stvara mogućnost za efikasniju saradnju brojnih grana medicine.

Metabolički sindrom je progresivni poremećaj

Postizanje konsenzusa oko definicije MetS komplikuje i činjenica da je to progresivni poremećaj, odnosno da se njegovi sastavni parametri tokom vremena pogoršavaju. U mladjem životnom dobu umerena gojaznost se lako podnosi. Sa starenjem, obično se gojaznost pogoršava, postepeno se gubi mišićna masa, smanjuje se elastičnost zidova arterija, smanjuje se skretorni kapacitet beta-ćelija pankreasa, razvija se mitohondrijalna disfunkcija i napreduju zapaljenske promene u masnom tkivu. Sve ove promene pogoršavaju pojedine komponente MetS i povećavaju rizik za aterosklerozna kardiovaskularna oboljenja. Sindrom često vodi razvoju tipa 2 šećerne bolesti, čime se značajno povećava rizik za ASKVB.

Metabolički sindrom kao marker dugotrajnog rizika

Neki istraživači su shvatili MetS kao sredstvo za predviđanje apsolutnog, kratkoročnog rizika za ASKVB (14). MetS je samo jedan od faktora kardiovaskularnog rizika, ne obuhvata ostale tradicionalne (nasledje, pol, pušenje, ukupni i LDL-holesterol) i novije (C-reaktivni protein...) faktore rizika, i nije podesan kao sredstvo za predviđanje kratkoročnog



Slika 2

kardiovaskularnog rizika. Sa druge strane osobe sa MetS imaju veću dugoročni (doživotni) rizik za ASKVB (9). Na sl. 2 je prikazana pozicija MetS u odnosu na druge kardiovaskularne faktore rizika. Osobama sa MetS treba odrediti kratkoročni (desetogodišnji) rizik za ASKVB, putem Framingamskog kalkulatora (1) ili kada je prisutna šećerna bolest putem UKPDS kalkulatora (15). Framingamska procena rizika deli bolesnike u 3 kategorije: nizak do umeren rizik (odnosno <10%), umereno visok (intermedijarni) (10-20%), i visoki rizik (>20%). Bolesnici koji imaju ASKVB ili šećernu bolest su već u visokoj kategoriji rizika i nema potrebe da se on procenjuje. Glavna korist od dijagnostikovanja MetS je da se identifikuju osobe koje imaju povećani dugoročni rizik za ASKVB i šećernu bolest i koji zaslužuju intenzivnu kontrolu i promenu režima ishrane i fizičke aktivnosti da bi usporili progresiju u visoko-rizičnu kategoriju koja zahteva farmakološku terapiju pojedinih parametara MetS.

Terapija metaboličkog sindroma

Primarni cilj terapije MetS je redukcija rizika za ASKVB. I u osoba sa metaboličkim sindromom prva linija terapije usmerena je na glavne faktore rizika: LDL-holesterol, hipertenziju i dijabetes. Prevencija šećerne bolesti tipa 2 je drugi važan terapijski cilj u osoba sa MetS. U bolesnika sa tipom 2 šećerne bolesti terapija faktora rizika mora biti intenzivnija da bi se redukovao povećani kardiovaskularni rizik prisutan u ovih bolesnika (9).

U terapiji MetS primarno težište je na osnovnim, promenljivim faktorima rizika: gojaznosti, fizičkoj neaktivnosti i aterogenoj dijeti putem promena životnog stila. Tako se postiže dugoročna prevencija kardiovaskularnih bolesti i prevencija (ili lečenje) šećerne bolesti tipa 2. Ako je i posle toga apsolutni rizik i dalje visok može se razmotriti farmakološka terapija (9).

Terapijski ciljevi za metabolički sindrom kao celinu

Za osobe koje se Framigamskom procenom rizika nalaze u kategoriji niskog-umerenog rizika, primarni cilj je da se smanji dugoročni, doživotni rizik za ASKVB. Što se ranije MetS otkrije i počne lečiti, bolja je dugoročna prevencija.

Ako je osoba već u kategoriji umereno-visokog rizika, cilj je redukovati i kratkoročni (10-to godišnji) i dugoročni, doživotni rizik. U ovih bolesnika treba razmotriti farmakološku terapiju dislipidemije i aspirinom. Promena životnog stila i dalje je osnovna linija terapije.

U bolesnika koji su u visokoj kategoriji rizika treba intenzivno redukovati apsolutni kardiovaskularni rizik, obično farmakološkom terapijom svake pojedine komponente MetS.

Terapijski ciljevi za gojaznost

Redukcija težine zadire u samu suštinu MetS i redukuje sve metaboličke faktore rizika. Važno je da odlaže progresiju hiperglikemije (16). Primarni cilj za redukciju težine za sve kategorije rizika je smanjenje težine za 7-10% u periodu od 6-12 meseci u prekomerno uhranjenih/gojaznih osoba sa MetS. Sekundarni cilj je redukcija ITM na $<25 \text{ kg/m}^2$ (9). Redukcija telesne težine, kao i njeno održavanje se najbolje postiže kombinacijom: smanjenog kalorijskog unosa, povećane fizičke aktivnosti i principa biheviornalne medicine. Smanjeni kalorijski unos podrazumeva kalorijski deficit od 500-1000 cal/dan. Povećana fizička aktivnost pomaže da se poveća kalorijski deficit. Održavanje redukovane težine je podjednako važno i zahteva dugotrajno praćenje i kontrolu. Lekovi za redukciju telesne težine koji su zvanično priznati imaju ograničeni uspeh u terapiji gojaznosti. Mogu biti posebno korisni u osoba sa MetS koji imaju umereno-visok i visok kratkoročni kardiovaskularni rizik. Barijatrijska hirurgija se sve češće koristi u Sjedinjenim američkim državama za izrazito gojazne osobe koje su u kategoriji visokog rizika. Ova intervencija nije bez rizika i važan je pravilan odabir bolesnika.

Terapijski ciljevi za fizičku aktivnost

Povećana fizička aktivnost doprinosi redukciji težine, ima povoljan efekat na metaboličke faktore rizika i redukuje kardiovaskularni rizik. Savremene preporuke podrazumevaju ≥ 30 minuta umereno-intenzivnog vežbanja kao što je brzo hodanje tokom 5, poželjno tokom svih, dana u nedelji. Više fizičke aktivnosti pruža dodatnu korist, i posebno je poželjno u osoba sa MetS. Stalna ili intermitetna aerobna aktivnost tokom ≥ 60 minuta, poželjno svaki dan, ubrzaće gubitak težine i omogućiti njeno održavanje (9). Prednost se daje 60 minuta umereno-intenzivnog brzog hoda uz brojne kratkotrajne (10-15 minuta) aktivnosti kao što su (fizički aktivne pauze na poslu, baštovanstvo ili kućni poslovi), džogiranje, plivanje, vožnja bicikla, timski sportovi. Ove preporuke važe za sve kategorije kratkoročnog kardiovaskularnog rizika.

Terapijski ciljevi za dijeta

Antiaterogena dijeta podrazumeva da dijeta sadrži manje od: 7% zasićenih masnih kiselina, 1% trans masnih kiselina, 200 mg holesterola na dan. Ukupan unos masti treba da

iznosi 25-35% kalorijskog unosa. Ako je unos masti veći teško je održati nizak unos zasićenih masti potreban da se održe ciljne vrednosti LDL-holesterola. Ako je unos manji od 25%, može doći do porasta koncentracija triglicerida i sniženja vrednosti HDL-holesterola. Unos jednostavnih šećera i soli se mora ograničiti. Treba unosti puno voća, povrća, integralnih žitarica i ribe. Ove preporuke važe za sve kategorije kratkoročnog kardiovaskularnog rizika (9).

Terapijski ciljevi za pojedine komponente metaboličkog sindroma

Ova terapija je usmerena na redukovanje kratkoročnog kardiovaskularnog rizika ili lečenje šećerne bolesti tipa 2.

Aterogena dislipidemija

Podrazumeva povišene koncentracije triglicerida i apoB lipoproteina, povećanu koncentraciju malih, gustih LDL čestica, i sniženu koncentraciju HDL holesterola. Od trigliceridima bogatih lipoproteina, ostatci lipoproteina su najaterogeniji. Veoma aterogene su i najmanje guste LDL čestice. Snižena koncentracija HDL je nezavisan činioc aterogeneze (9).

Prema III preporukama za lečenje odraslih-Nacionalnog holesterol obrazovnog programa, aterogena dislipidemija postaje terapijski cilj tek posto se postigne ciljna vrednost za LDL-holesterol. Primarni terapijski cilj i u bolesnika sa MetS je LDL-holesterol ako je iznad ciljnih vrednosti. Ciljne terapijske vrednosti za LDL-holesterol zavise od kategorije kratkoročnog kardiovaskularnog rizika. U bolesnika sa aterogenom dislipidemijom u kojih je koncentracija triglicerida ≥ 200 mg/dl (2.3 mmol/l) ne-HDL-holesterol, koji je u značajnoj korelaciji sa apoB, postaje sekundarni cilj. Ako je koncentracija triglicerida ≥ 500 mg/dl (5.7 mmol/l), treba dati terapiju lekovima koji snižavaju trigliceride (fibrati ili nikotinska kiselina) da bi se sprečio razvoj pankreatitisa, pre lečenja povišenog LDL-holesterola. Da bi se postigla ciljna vrednost ne-HDL-holesterola pri koncentraciji triglicerida < 500 mg/dl, lekovi koji snižavaju trigliceride mogu biti korisni u kombinaciji sa lekovima koji snižavaju LDL-holesterol. Tercijarni cilj u bolesnika sa aterogenom dislipidemijom je porast koncentracije HDL-holesterola ako je snižen. Nije dat određen terapijski cilj, ali treba težiti najvećem mogućem porastu HDL-holesterola pošto su postignute ciljne vrednosti za LDL-holesterol i ne-HDL-holesterol. U tom smislu treba intenzivirati redukciju gojaznosti i fizičku aktivnost u bolesnika sa niskim-umerenim i umereno-visokim kardiovasularnim rizikom. U bolesnika sa visokim kratkoročnim kardiovasularnim rizikom može se razmotriti uvođenje fibrata ili nikotinske kiseline uz postojeću terapiju za LDL-holesterol.

Ako je ne-HDL-holesterol povišen pošto je dostignuta ciljna vrednost LDL-holesterola postoje dve terapijske mogućnosti. Može se intenzivirati terapija koja snižava LDL-holesterol, jer ova terapija često snižava i ne-HDL-holesterol. Statini snižavaju u istom procentu LDL i ne-HDL holesterol. Osim toga statini snižavaju kardiovaskularni rizik u bolesnika sa MetS. Druga mogućnost je da se doda lek koji snižava trigliceride terapiji koja snižava LDL-holesterol. Fibrati i nikotinska kiselina redukuju ne-HDL-holesterol i

kardiovaskularni rizik u bolesnika sa MetS ili sa šećernom bolešću tipa 2. Osim toga fibrati i nikotinska kiselina povećavaju koncentraciju HDL-holesterola i snižavaju koncentraciju malih, gustih LDL-čestica. Ako se kombinuje statin sa fibratom, fenofibrat je poželjniji od gemfibrozila jer smanjuje rizik za miopatiju. Iz istih razloga treba izbegavati visoke doze statina u kombinovanoj terapiji. Da li će kombinacija statina i fibrata/nikotinske kiseline redukovati kardiovaskularne događaje više no terapija statinom nije adekvatno evaluirano u randomizovanim kliničkim studijama. Zbog toga ovu kombinaciju treba davati bolesnicima sa visokim rizikom za koje je ona najkorisnija.

U bolesnika sa niskim-umerenim kratkoročnim kardiovaskularnim rizikom terapijski ciljevi za LDL-holesterol i ne-HDL-holesterol su <130 (3.4 mmol/l) i <160 mg/dl (4.1 mmol/l). Ove ciljeve treba postići promenom životnog stila. Od kliničke procene zavisi da li će se uvesti lekovi za snižavanje LDL-holesterola posle promene životnog stila. U bolesnika sa umereno-visokim rizikom, primarni cilj je LDL-holesterol <130 mg/dl (a ne-HDL-holesterol <160 mg/dl). Ako je neophodno mogu se uvesti lekovi za postizanje ovih ciljeva. Zavisno od kliničke procene koja se bazira na proceni prisustva faktora koji povećavaju rizik za datog pacijenta, i zavisno od efikasnosti, cene i sigurnosti dostupnih terapijskih opcija lekar može težiti sekundarnom terapijskom cilju koji iznosi <100 mg/dl (2.6mmol/l) za LDL-holesterol (<130 za ne-HDL-holesterol). U bolesnika sa visokim rizikom, primarni cilj je LDL-holesterol <100 mg/dl (ne-HDL-holesterol <130 mg/dl). Za bolesnike sa koronarnom bolešću <70 mg/dl (1.8 mmol/l) za LDL-holesterol (<100 mg/dl za ne-HDL-holesterol) (17).

Krvni pritisak

Za sve kategorije kratkoročnog kardiovaskularnog rizika, ciljna vrednost za krvni pritisak je $<140/90$ mmHg. Treba je postići prvenstveno promenom životnog stila. Ako je neophodno treba dati antihipertenzivnu terapiju da se postigne ova vrednost. Sekundarni terapijski cilj odnosno dalja redukcija krvnog pritiska do vrednosti $<130/80$ mmHg je mudro rešenje ako se može postići promenom stila života. U visokorizičnih bolesnika sa šećernom bolešću i/ili hroničnom bubrežnom insuficijencijom ciljna vrednost za krvni pritisak je $<130/80$ mmHg i postiže se lekovima.

Povećana vrednost glikemije

Primarni cilj je da se vrednost glikemije našte smanji na <100 mg/dl (5.6 mmol/l). Ovaj cilj treba postići promenom stila života u bolesnika sa niskim-umerenim rizikom i sa umereno-visokim rizikom. U bolesnika sa visokim rizikom može se razmotriti uvođenje u terapiju insulinskog-senzitajzera. U obolelih od šećerne bolesti primarni cilj je da se redukuje HbA1c do nivoa od 6-7% za sve kategorije kratkoročnog kardiovaskularnog rizika.

Protrombotičko stanje

U bolesnika sa MetS tipično je povišen fibrinogen, PAI-1 i drugi faktori koagulacije. Ovi parametri se uglavnom ne određuju u rutinskoj kliničkoj praksi. Bolesnicima sa visokim ili umereno-visokim kratkoročnim rizikom za ASKVB treba dati nisku dozu

aspirina, pod uslovom da nije kontraindikovano. Aspirin je veoma koristan u bolesnika sa ASKVB. U bolesnika sa MetS i šećernom bolešću tipa 2 bez ASKVB efikasnost aspirina u primarnoj prevenciji ASKVB nije jasno dokazana kliničkim studijama, mada se aspirin često preporučuje ovim bolesnicima. U bolesnika sa MetS i niskim 10-to godišnjim rizikom za ASKVB opasnost od krvarenja može biti veća od koristi od terapije aspirinom, i ne preporučuje se.

Proinflamatorno stanje

Potpuni prestanak pušenja je neophodan za sve bolesnike sa MetS bez obzira na kategoriju kratkoročnog kardiovaskularnog rizika.

Osobe sa MetS često imaju proinflamatorno stanje koje se manifestuje povišenom koncentracijom citokina (interleukin-6 i tumor nekroza faktor- α) i reaktanata akutne faze (fibrinogen, C-reaktivni protein). Određivanje koncentracije C-reaktivnog proteina (CRP) je najjednostavniji način da se dijagnostikuje proinflamatorno stanje u kliničkoj praksi. Vrednost CRP > 3 mg/l definiše inflamatorno stanje u odsustvu drugih detektibilnih uzroka, i naglašava potrebu za promenom stila života. Redukcija telesne težine smanjuje i koncentraciju CRP. Mnogi lekovi koji se koriste za lečenje drugih metaboličkih faktora rizika (npr. statini, nikotinska kiselina, fibrati, ACE inhibitori, tiazolidinedioni) snižavaju i CRP. Za sada ovi lekovi se ne preporučuju za lečenje proinflamatornog stanja, nezavisno od indikacija u terapiji drugih parametara MetS.

ZAKLJUČAK

Nacionalni holesterol obrazovni program je u III preporukama za lečenje odraslih uvrstio MetS u kliničke preporuke naglašavajući na taj način kardiovaskularni rizik u gojaznih. Mada neki autori smatraju da MetS nema klinički značaj, ima puno razloga zbog kojih mnogi autori smatraju da je koristan. MetS na jednostavan način obraća pažnju na bolesnike čiji je kardiovaskularni rizik dvostruko veći, a rizik za razvoj šećerne bolesti čak pet puta veći, koji prema tome zaslužuju veću pažnju u kliničkom praćenju. Osobe sa MetS imaju doživotno veći rizik za razvoj ASKVB i šećerne bolesti tip 2. Da bi se sprečila progresija rizika ove osobe moraju što pre da promene životni stil, odnosno da redukuju težinu, povećaju fizičku aktivnost i primene anti-aterogenu dijetu. Takođe u bolesnika sa MetS neohodno je detaljno određivanje kratkoročnog (10-to godišnjeg) kardiovaskularnog rizika (npr. Framingamskom procenom rizika) kao vodiča u daljoj terapiji faktora rizika.

Poznavanje koncepta MetS lekarima povećava svest da su prisutni multipni faktori rizika kada se dijagnostikuje pojedini faktor, i usmerava pažnju na osnovne uzroke ovih faktora rizika, kao što su gojaznost i fizička neaktivnost. Prisustvo MetS upozorava lekare i na prisustvo drugih bolesti kao što su masna jetra, holesterolska kalkuloza žučne kese, sindrom policističnih jajnika, obstruktivna "sleep apnea".

MetS služi i kao vodič u terapiji metaboličkih faktora rizika. Na primer, prisustvo MetS nameće potrebu za nižim terapijskim ciljem za LDL-holesterol u osoba sa umereno-visokim

rizikom za ASKVB, u bolesnika sa šećernom bolešću, i u bolesnika sa prisutnom ASKVB. U hipertenzivnih bolesnika sa MetS lekovi koji blokiraju renin-angiotenzin sistem i antagonisti kalcijuma imaju prednost nad diureticima i beta-blokerima.

MetS je podstrek razvoju drugih grana medicine: epidemiologije, genetike i farmakologije. Koncept MetS bio je povod za brojne epidemiološke, metaboličke i genetske studije koje su doprinele razumevanju njegove prevalence i patogeneze, kao i stimulus za razvoj novih grupa lekova ili kombinovanje lekova u jednoj tableti kako bi smo efikasnije lečili multiple faktore rizika istovremeno.

MetS je multipli kardiološki i metabolički faktor rizika koji je klinički koristan i unapređuje prevenciju, dijagnostiku i terapiju važnog uzroka kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tipa 2.

LITERATURA

1. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). Final Report. *Circulation* 2002, 106: 3143-3421.
2. Albert KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications, part 1: diagnosis and classification od diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diab. Med.* 1998, 15:539-553.
3. Galassi A., Reynolds K., He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am. J. Med.* 2006, 119: 812-819.
4. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet* 2005, 366: 1059-1062.
5. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Finding from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002, 287:356-359.
6. Grundy SM. Metabolic syndrome: Connecting and reconciling cardiovascular and diabetes worlds. *J.Am.Coll.Cardiol.* 2006, 47:1093-1100.
7. Reven GM. The metabolic syndrome: is this diagnosis necessary? *Am. J. Clin. Nutr.* 2006, 83:1237-1247.
8. Kahn R., Buse J., Ferannini E., Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2005, 28:2289-2304.
9. Grundy SM, Cleeman JL, Daniels SR i sar. Diagnosis and management of the metabolic syndrome. An American Heart Association/National Heart, Lung and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation* 2005, 112: 2735-2752.
10. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease (Syndrome X) an expanded definition. *Annu. Rev. Med.* 1993, 44:121-131.
11. Park YW, Zhu S, Palaniappan L. i sar. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1944. *Arch. Intern. Med.* 2003, 163: 427-436.

12. Scherer PE. Adipose tissue: from lipid storage compartment to endocrine organ. *Diabetes* 2006, 55: 1537-1545.
13. Unger RH. Hyperleptinemia: protecting the heart from lipid overload. *Hypertension* 2005, 45:1031-1034.
14. Stern MP, Williams K, Gonzalez-Villalpando C. i sar. Does the metabolic syndrome improve identification of individuals at risk of type 2 diabetes and/or cardiovascular disease? *Diabetes Care* 2004, 27: 2676-2681.
15. Stevens R, Kothari V, Adler AI. i sar. The UKPDS risk engine: a model for the risk of coronary heart disease in type 2 diabetes. *Clin. Sci. (Lond)* 2001, 101: 671-679.
16. Knowler WC, Barrett Connor E, Fowler SE. i sar. Diabetes Prevention Program research Group: Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N. Engl. J. Med.* 2002, 346:393-403.
17. Deedwania P, Barter P, Carmena R. i sar. Reduction of low-density lipoprotein cholesterol in patients with coronary heart disease and metabolic syndrome: analysis of the targeting to New Targets study. *Lancet* 2006, 368: 919-928.

GOJAZNOST I INFLAMACIJA

Mirjana Šumarac-Dumanović

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije

Adresa autora:

Mirjana Šumarac-Dumanović,

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Dr Subotića 13, Beograd

E mail: sumarac@eunet.yu

OBESITY AND INFLAMMATION

Mirjana Šumarac-Dumanović

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of Metabolism, Clinical Centre of Serbia

Author's address:

Mirjana Šumarac-Dumanović,

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia, Dr Subotića 13, 11 000 Beograd

E mail: sumarac@eunet.yu

SAŽETAK

Metabolički i imuni sistem su medju najfundamentalnijim za potrebe preživljavanja. Belo masno tkivo se ne smatra više inertnim tkivom koje služi skaldištenju energije već se smatra aktivnim učesnikom u regulaciji fizioloških i patoloških procesa, uključujući imunitet i inflamaciju. Makrofagi su komponente masnog tkiva i aktivno učestvuju u njegovim aktivnostima. Sem toga, medjusobna komunikacija izmedju limfocita i adipocita je važna za regulaciju imunog odgovora. Masno tkivo stvara i oslobadja različite proinflamatorne i anti-inflamatorne faktore, uključujući i adipokine leptin, adiponektin, rezistin i visfatin, kao i citokine i hemokine, kao što su TNF- α , IL-6, monocitni hemoatraktni protein 1, i mnoge druge. Proinflamatorni molekuli stvoreni u masnom tkivu se smatraju aktivnim učesnicima u razvoju insulinske rezistencije i odgovorni su za povećan rizik za kardiovaskularne bolesti koje prate gojaznost. Sa druge strane, smanjeni nivoi leptina mogu da stvore predispoziciju za povećanu osetljivost na infekcije zbog redukovano odgovora T-ćelija u neuhranjenih osoba. Izmenjeni nivoi adipokina se vidjaju u različitim inflamatornim stanjima, iako njihova patogenetska uloga nije kolpletno rasvetljena.

Ključne reči: Gojaznost, inflamacija, imunitet, citokini, adipokini, insulinska rezistencija, masno tkivo, unos hrane

ABSTRACT

Metabolic and immune systems are among the most fundamental requirements for survival. White adipose tissue is no longer considered an inert tissue mainly devoted to energy storage but is emerging as an active participant in regulating physiologic and pathologic processes, including immunity and inflammation. Macrophages are components of adipose tissue and actively participate in its activities. Furthermore, cross-talk between lymphocytes and adipocytes can lead to immune regulation. Adipose tissue produces and releases a variety of proinflammatory and anti-inflammatory factors, including the adipokines leptin, adiponectin, resistin, and visfatin, as well as cytokines and chemokines, such as TNF- α , IL-6, monocyte chemoattractant protein 1, and others. Proinflammatory molecules produced by adipose tissue have been implicated as active participants in the development of insulin resistance and the increased risk of cardiovascular disease associated with obesity. In contrast, reduced leptin levels might predispose to increased susceptibility to infection caused by reduced T-cell responses in malnourished individuals.

Altered adipokine levels have been observed in a variety of inflammatory conditions, although their pathogenic role has not been completely clarified.

Key words: Obesity; inflammation; immunity; cytokines; adipokines; insulin resistance; adipose tissue, food intake

GOJAZNOST, MASNO TKIVO I INFLAMACIJA

Incidenca gojaznosti i udruženih komorbiditeta je u dramatičnom porastu i u dece i u odraslih. Gojaznost je stanje koje karakteriše sistemski nisko-stepena inflamacija. U stvari, inflamatorni markeri, kao što je C-reaktivni protein (CRP) i IL-6 su povećani u gojaznih osoba u poređenju sa negojaznim, iako ne u stepenu koji se vidja u klasičnim inflamatornim stanjima. Prisustvo sistemske inflamacije se vezuje i za povećan rizik od razvoja kardiovaskularnih bolesti (KVB) i tip 2 diabetes mellitusa u gojaznosti, posebno u osoba koje imaju visceralnu gojaznost [1]. Epidemiološki dokazi o epidemiji gojaznosti i udruženim bolestima uzrokovali su poslednjih godina dramatičan porast u istraživanjima uloge masnog tkiva kao aktivnog učesnika u kontroli fizioloških i patoloških procesa. Sadašnje shvatanje masnog tkiva je da se radi o aktivnom sekretornom organu koji šalje i odovara na signale koji moduliraju apetit, potrošnju energije, insulinsku senzitivnot, endokrini i reproduktivni sistem, metabolizam kostiju, inflamaciju i imunitet.

INTERAKCIJA IZMEDJU ADIPOCITA I IMUNIH-INFLAMATORNIH ĆELIJA

Makrofagi su prisutni u masnom tkivu i povećani su u gojaznosti

Masno može da se podeli na 2 glavna tipa: belo masno tkivo (white adipose tissue-WAT) i braon masno tkivo. WAT predstavlja veći deo masnog tkiva u organizmu i predstavlja mesto energetskih depoa, dok je glavna uloga mrkog masnog tkiva termogeneza, posebno u malih sisara i humanih neonatusa. WAT je sačineno od mnogih ćelijskih tipova, od koji su najbrojniji adipociti. Drugi tipovi ćelija prisutni u belom masnom tkivu su deo stromovaskularne frakcije koju u oko 10% čine CD14⁺CD31⁺ makrofagi [2]. Broj makrofaga prisutan u WAT-u direktno korelira sa adipozitetom is a veličinom adipocita i u ljudi i miševa, bez postojanja značajne razlike između subkutanog i visceralnog WAT [2,3,4]. Veći broj WAT makrofaga je prisutan u ženki u odnosu na mužjake miševe, ali se za sada ne zna da li je to slučaj u humanoju populaciji [5]. Iako su jasne sličnosti između makrofaga i adipocita već opisane kao i da se preadipociti mogu da diferenciraju u makrofage, ova 2 ćelijska tipa su ipak različita [6]. U miševa su ekperimentni na koštanoj srži pokazali da makrofagi iz WAT potiču iz koštane srži što ukazuje da se makrofagi u masnom tkivu ne stvaraju in situ diferencijacijom iz preadipocita već pre iz cirkulišućih monocita koji infiltriraju masno tkivo [3]. Inkubacija sa medijumom koji sadrži adipocite povećava ekspresiju adhezivnog molekula (intracellular adhesion molecule 1 - ICAM-1) kao i trombocitnog endotelijalnog adhezivnog molekula 1 u endotelnim ćelijama i indukuje adheziju i transmigraciju krvnih monocita, to je efekat koji se ne vidi kod velikih doza adipokina leptina [2]. To je takodje moguće da hemokini kao što je monocitni hemoatraktantni protein 1 (MCP-1), koji je ekspimiran u

adipocitima i čiji nivoi su u korelaciji sa stepenom gojaznosti, mogu da doprinesu regrutaciji monocita u WAT [7]. U gojaznih miševa makrofagi iz WAT-a formiraju multinuklearne gigantoćelijske formacije koje liče na one u granulomima što može da ukaže da se radi o aktiviranom fenotipu [4]. Cirkulujući nivoi TNF- α i IL-6 direktno koreliraju sa stepenom gojaznosti i insulinskom rezistencijom [8]. Makrofagi su glavni izvor TNF- α koji produkuje masno tkivo i doprinose stvaranju oko 50% IL-6[3]. U zaključku, WAT gojaznih osoba sadrži povećan broj makrofaga u poredjenju sa negojaznim osobama i ovi makrofagi su izgleda aktivirani i to i morfološki (gigantne ćelije) i funkcionalno (produkcija citokina).

Interakcija između masnog tkiva i limfocita

Iako limfociti ne predstavljaju deo WAT, postoji često fizička bliskost između limfocita i masnih ćelija, posebno u limfnim čvorovima, koji se obično okruženi perikapsularnim masnim tkivom. Podaci ukazuju da je moguća dvosmerna parakrina interakcija između limfocita i obližnjih adipocita [9]. Mogući značaj evaluiranja interakcije između WAT i limfocita u kontekstu imuniteta proizilazi iz zapažanja da je u miševa protektivna imunizacija protiv *Helicobacter felis* dovela do upregulacije adipocitokina, kao i prosustva (uglavnom T) limfocita u masnom tkivu koje okružuje želudac [10]. Uprkos ovim zapažanjima i pokazanim efektima leptina kao važnog modulatora t-ćelijske funkcije, evaluacija interakcija između limfocita i adipocita nije još dobila punu pažnju koju zavređuje.

Adipokini

Adipokini su proteini koje stvaraju uglavnom adipociti. Iako masno tkivo sekretuje različite faktore, samo leptin i adiponektin (i moguće rezistin, adiposin i visfatin) se primarno stvaraju u adipocitima i mogu da se zaista klasifikuju kao adipokini.

Leptin

Leptin je protein od 16-kd kodiran od *ob* gena [11]. Adipociti su najvažniji izvor leptina i cirkulišući leptin direktno korelira sa količinom mase masnog tkiva [12]. Prinarna uloga leptina je kontrola apetita. Miševi sa mutacijom u genu za leptin (*ob/ob*) ili genu za leptinski receptor (*db/db*) kao i osobe sa mutacijom u istim genima su masivno gojazni. Objavljeni su mnogi revijski radovi koji se odnose na regulaciju apetita i fiziološke funkcije leptina [13,14].

Uloga leptina u regulaciji imuniteta počinje sa ranim zapažanjima o postojanju atrofije timusa u miševa sa mutacijom *db/db* gena. Nakon što je leptin kloniran 1994 godine, razjašnjeni su mnogi detalji njegovog efekta na imuni i inflamatorni odgovor [15,16,17]. Leptin štiti T limfocite od apoptoze i reguliše proliferaciju i aktivaciju T-ćelija. Leptin utiče na produkciju T limfocita, tako što usmerava feonotip ka TH1 odgovoru. Stvaranje citokina iz T limfocita je suprimovano u dece sa deficitom leptina i ova produkcija se obnavlja nakon lečenja leptinom [18]. Sem efekata na T limfocite, leptin takodje utiče na aktivaciju monocita, fagocitozu i produkciju citokina. Signalni transdukциони putevi koje aktivira leptin uključuju Janus-kinazni transducer, aktivator transkripcionog sistema (posebno signalni transducer i aktivator transkripcije 3), kao i fosfatidilinozitol 3-kinazu i mitogen-aktivirajuću protein

kinazu. U endotelnim ćelijama leptin indukuje oksidativni stres i dovodi do upregulacije adhezionih molekula.

U ekperimentalnih životinja inflamatorni stimulusi akutno indukuju mRNA za leptin i povećavaju nivo leptina u serumu, međutim, ovo nije uvek moguće potvrditi u ljudi [15]. Većina studija in vivo koje su se bavile imuno-modulirajućim efektima leptina odnatile su se na ispitivanje miševa deficitarnih u *ob/ob* genu. U ovom stanju deficit leptina je praćen i smanjenim inflamatornim odgovorom na modelima autoimunih bolesti, ali je takodje primećena povećana osetljivost na bakterisjke i virusne infekcije [19,20,21,22,23,24]. Ovi efekti bi verovatno mogli da se pripišu nedostatku efekta leptina na aktiviranje imunog sistema. Međutim, deficit leptina je takodje praćen i povećanom osetljivošću na toksične efekte proinflamatornih stimulusa kao što je endotoxin i TNF- α . Ovaj efekat bi mogao da se javi i zbog uticaja leptina na sam bubreg [25,26,27]. Međutim, opšti konsenzus je da leptin ima proinflamatornu ulogu, dok u isto vreme stvara i zaštitu protiv infekcija.

Adiponektin

Adiponektin je adipokin koji cirkuliše u visokim koncentracijama (u mikrogramima na ml vs nanogrami po ml za leptin). Ovaj adipokin je najviše proučavan zbog njegove uloge u regulaciji insulinske senzitivnosti [28]. Molekul adiponektina je sastavljen od globularnog i kolagenoznog dela. Kada se sintetiše, adiponektin formira trimere, koji zatim oligomerizuju i formiraju polimere koje čine 4 do 6 trimera. I trimeri i oligomeri, ali ne i monomeri adiponektina se mogu naći u cirkulaciji. Globularni deo adiponektina ima sličnosti po strukturi, iako ne po sekvencama sa TNF- α [29]. Obe forme i (ceolupan molekul i globularan deo) su korišćene da evaluiraju biološku aktivnost adiponektina i postoje dileme inezlaganja da li obe forme imaju istu aktivnost. Elastaza iz leukocita cepa adiponektin i stvara gloularnu formu, koja se može da trimerizuje ali se dalje ne polimerizuje [29,30]. Tako da aktivirani leukociti mogu da moduliraju bioaktivnost adiponektina na način koji još uvek nije sasvim jasan. Za punu biološku aktivnost adiponektina izgleda da je potrebna glikilirana forma što dalje čini ovu temu još kompleksnijom [29]. Iako su adipociti najvažniji izvor adiponektina, nivoi adiponektina u serumu se ne povećavaju u gojaznosti kao što se to dešava sa nivoima leptina. Sutrotno tome, postoji tendencija za smanjenjem nivoa adiponektina u gojaznih osoba i povećanjem u osoba sa anoreksijom nervozom [29,31]. Adiponektin je značajno redukovan u osoba kojej imaju tip 2 diabetesa. Nije još uvek razjašnjem mehanizam povezanosti niskih nivoa adiponektina u insulin rezistentnim stanjima. Međutim TNF- α , koji je povećan u WAT gojaznih osoba može da utiče na smanjenu ("down") regulaciju produkcije adiponektina u gojaznih osoba [27,32]. Sa druge strane adiponektin smanjuje produkciju i aktivnost TNF- α [33]. Anti-inflamatorna aktivnost adiponektina se vezuje za njegove efekte na inhibiciju produkcije IL-6, kao i indukciju stvaranja anti-inflamatornih citokina IL-10 i receptorskog antagoniste za IL-1 [34,35,36]. Inhibicija nuklearnog faktora κ B (NF- κ B) adiponektinom može da objasni maker delom ove efekte [36]. Sem toga, adiponektin redukuje indukciju endotelnog adhezionog molekula ICAM-1 i vaskularnog ćelijskog adhezinoz molekula 1 i to preko TNF- α ili rezistina [37,38]. Prekomerna ekspresija adiponektina in vivo u u miševa

deficitarnih za apolipoprotein E suprimuje aterosklerozu, delom i zbog “down” regulacije adhezivnih molekula [39]. Na osnovu gore pomenutih efekata može da se smatra da adiponektin deluje kao antiinflamatorni molekul.

Rezistin, adipsin, i visfatin

Rezistin je dobio ime na osnovu prvih zapažanja da indukuje insulinsku rezistenciju u miševa [40]. Rezistin pripada familiji rezistinu sličnih molekula (RELMs), koji su takodje poznati kao “nadjeni u inflamatornoj zoni” (“found in inflammatory zone”-FIZZ). I kao što ovaj naziv govori familija FIZZ molekula ima ulogu u regulaciji inflamacije. U stvari, prvi član FIZZ-1, bio je otkriven u bronhoalveolarnom lavažu miševa sa plućnom alergijskom inflamacijom i kasnije je andjno da je uključen i u druge forme plućne inflamacije [41]. Familija FIZZ/RELM se sastoji od 4 člana, od kojih svaki ima 11-cistein na c terminalnom kraju. Rezistin (FIZZ-3) je inicijalno otkriven u miševa kod kojih je predominantno eksprimovan u adipocitima. Suprotno, makrofagi, pre nego adipociti su izgleda najvažniji izvor rezistina u ljudi [42]. U glodara drugi članovi familije RELM γ , su eksprimovani u hematopoeznim tkivima i WAT [43]. Iako je funkcija RELM γ za sada nejasna, ovaj molekul može da predstavlja dodatnu interesantu vezu izmedju imunog sistema i masnog tkiva.

U gojaznih osoba je pokazano da postoje ili povećani, nepromenjeni ili smanjeni nivoi rezistina kao i u tipu 2 diabetesa što je dovelo dopoada početnog entuzijazma da će rezistin da predstavlja vezu izmedju gojaznosti i insulinske rezistencije. Medjutim, nedavne studije ukazuju da stimulacija makrofaga in vitro endotoksinom ili proinflamatornim citokinima dovodi do značajnog povećanja u stvaranju rezistina [44]. Sem toga, davanje endotoksina humanim volonterima dovelo je do dramatičnog povećanja cirkulišućeg rezistina [44]. Tako da izgleda da u ljudi rezistin deluje ako kritični medijator za psotojanje insulinske rezistencije u sepsi i moguće i u drugim inflamatornim stanjima. Mali broj studija se odnosi na ispitivanje uloge rezistina u u modulaciji inflamatornog odgovora, a one pokazuju da rezistin povećava “up” reguliše ekspresiju MCP-1, kao i vaskularnog adhezionog molekula ICAM-1, u endotelnim ćelijama [38,45]. I kao je već pomenuto, “up” regulišući efekti rezistina na adhezione molekule su antagonizovani adiponektinom [38].

Adipsin (koji u humanojoj populaciji odgovara complement faktoru D [46]) je ograničavajući “rate-limiting” enzim u alternativnom putu kativacije komplemента [47]. Adipsin, zajedno sa nekoliko drugih komponenti i klasičnog i alternativnog puta kaskade komplemента, je priamrno eksprimovan u adipocitima u miševa a kod ljudi i u adipocitima i monocot-makrofazima [47,48]. Nivoi adipsina su smanjeni u nekih ekpserimetanih životinja, ali su povećani ili nepromenjeni u gojaznih ljudi. [49].

Visfatin je nedavno otkriven adipokin koji produkuje i sekretuje primarno visceralno mason tkivo [50]. Visfatin se vezuje za i aktivira insulinski receptor, izazivajući insulinu slične efekte i in vitro i in vivo [50]. Visfatin je najpre identifikovan kao “pre-B-cell colony-enhancing factor”-PBEF, citokin koji je povećan u bronhoalveolarnom lavažu u animalnim modelima akutnog oštećenja pluća i neutrofilima bolesnika sa sepsom [51,52]. PBEF/visfatin se produkuje u neutrofilima stimulisanim endotoksinom i inhibira apoptozu neutrofila preko

caspase 3– i caspase 8 [52]. Iako je povezanost između insulinu sličnih i antiapoptotičkih efekata visfatina još uvek predmet istraživanja, ovaj protein bi mogao jasno da predstavlja dodatnu vezu između inflamacije i masnog tkiva.

CITOKINI OSLOBODJENI IZ MASNOG TKIVA

IL-6 i TNF- α

IL-6 i TNF- α su dva najbolje proučavana citokina u gojznosti i nadjeno je da su povišeni i u serumu, masnom tkivu ili na oba mesta u gojaznih osoba [8].

Procenjeno je da WAT doprinosi u oko 30% cirkulišućem IL-6, s tima da se smatra da visceralno masno tkivo produkuje više nivoa IL-6 u poredjenju sa subkutanim [53,54]. I adipociti i makrofagi produkuju IL-6, iako se na zna št aj zapravo stimulus za lučenje IL-6 u stanjima povećane mase masnog tkiva. Visoki nivoi IL-6 su verovatno odgovorni za povećanje proteina akutne faze, kao što su CRP, što se vidja u gojaznih osoba.

Ekspresija TNF- α je povećana u masnom tkivu gojaznih ljudi. Znajući da je TNF- α originalno okarakterisan kao factor koji indukuje kaheksiju (njegov drugi naziv i jeste cachectin), visoki nivoi ovog citokina koji se javljaju u gojznosti mogu da izgledaju paradoksalno. Medjutim, važno da se zapazi da i kaheksija i gojznost su inflamatorna stanja i prema tome nije iznenadjujuć das u isti medijatori uključeni u oba procesa. TNF- α može da direktno dovede do insulinske rezistencije preko indukcije fosforilacije serina u insulinskom receptoru što void inhibiciji insulinskog signalnog puta [55]. Prema tome, TNF- α se smatra verovatnim medijatorom insulinske rezistencije i tipa 2 diabetesa u stanjima povećane visceralne gojznosti. Medjutim, uprkos početnim obećavajućim rezultatima na animalnim modelima, neutralizacija aktivnosti TNF- α se pokazala nefikasnom u poboljšanju insulinske senzitivnosti u diabetičara [56]. Znajući da u dijabetičara već postoji povećana osetljivost na infekcije, a da lečenje neutralizacijom TNF-a void povećanom riziku od oportunističkih infekcija, gotovo da se odustalo od daljeg ispitivanja u ovom smeru.

Ostali citokini i hemokini

Sem IL-6 i TNF- α , WAT stvara i oslobadja različite druge cytokine i hemokine. Antagost za IL-1 receptor kojije dobijen iz masnog tkiva je značajno povećan u serumu gojaznih osoba, ako i IL-18, iako njegov pravi izvor nije identifikovan [57,58]. WAT takodje produkuje hemokine, uključujući IL-8, MCP-1, i inflamatorni protein 1 iz makrofaga (macrophage inflammatory protein 1).

Korelacija između gojznosti i imuniteta-inflamacije

Gojznost, posebno visceralna gojznost je praćena nisko-stepenom inflamacijom, što potvrđuju povećani nivoi inflamatornih markera CRP i IL-6 u cirkulaciji u gojaznih osoba. Iako nije u potpunosti dokazano, sadašnje radne hipoteze su da adipokini, citokini i drugi faktori stvoreni i oslobodjeni iz subkutanog masnog tkiva su odgovorni za hronično inflamatorno stanje koje prati viscerlanu gojznost. Istovremeno prisustvo inflamacije, hipertenzije i dislipidemije povećava verovatnoću da se razvije tip 2 diabetesa

i kardiovaskularne bolesti – KVB [59]. Medjutim, pravi razlog za povećano stvaranje proinflatornih faktora u u subkutanom masnom tkivu nije identifikovan. Sem toga, visceralna gojaznost, pre nego samo povećan indeks telesne mase (ITM: u kg po kvadratnom metru) korelira sa povećanim rizikom za KVB i dijabetes. Medjutim, više informacija je potrebno da bi razumela metabolička razlika, inflamatorna razlika ili obe izmedju subkutanog i visceralnog masnog tkiva. Moguće je da direktan pristup portnoj cirkulaciji produkata visceralnog, ali ne i subkutanog masnog tkiva je odgovoran za većinu razlika u metaboličkim efektima ova dva depoa. Uprkos povećanom riziku za tip2 diabetesa i KVB sa povećanjem ITM, ne treba da se zaboravi da je povećan ITM bio praćen povećanim preživljavanjem u grupi bolesnika sa povećanim rizikom za mortalitet kaošto su to stariji bolesnici, bolesnici sa terminalnom bubrežnom insuficijencijom i hroničnom srčanom insuficijencijom [60].

Na drugoj strani spektruma ITM, jaka malnutricija praćena je atrofijom timusa, smanjenjem funkcije T –ćelija, povećanom sklonosti ak infekcijama [61], promenama koje su delom i zbog naglog pada nivoa leptina u onih sa ekstremno niskim ITM. Medjutim, direktna uzročno-posledična veza niskih leptina i smanjene funkcije T-ćelija izgleda da je negirana u anoreksiji nervozi koaj podrazumeva i nizak ITM i nizak leptin, nedovoljan za ovualciju, ali u koje je imuna funkcija sačuvana, mada su moguće promene u subpopulaciji T ćelija [62]. Sem toga, iako su T-limfociti izmenjeni, smanjena produkcija citokina i moguće povećana osetljivost na infekciju u dece sa dficitom leptina, ove abnormalnosti su blaže nego one koje se sreću u stanjima jake malnutricije [18]. Ovo bi moglo da znači da i drugi faktori koji često prate malnutriciju (loša higijena, nedostak vode, hronične bolesti) imaju važnu ulogu.

ZAKLJUČAK

Veliki interes koji postoji za subkutano masno tkivo kao aktivan sekretorni organ i zapažanja o bliskoj vezi i sličnostima izmedju adipocita i imunih-inflatornih ćelija stvorili

Ćelije
• Makrofagi su normalne komponente masnog tkiva.
• Gojaznost je udružena sa povećanim brojem makrofaga u masnom tkivu.
• Gojaznost je udružena sa prisustvom aktiviranih makrofaga u masnom tkivu.
• Postoji medusobna komunikacija izmedju adipocita i limfocita u limfnim nodusima.
Molekuli
• Adipociti stvaraju mnoge faktore koji moduliraju imunitet i inflamaciju.
• Leptin ima uglavnom proinflatorne i imuno-potencirajuće efekte.
• Adiponektin izaziva uglavnom anti-inflatorne efekte.
Bolesti
• Nizak adiponektin u tipu 2 diabetesa moguća veza sa insulinskom rezistencijom.
• Gojaznost može da bude udružena sa asthmom, mehanizam nije jasan.
• Nekoliko stanja (inflatorne bolesti creva, reumatoidni arthritus, multipla skleroza) udruženo sa izmenjenim nivoima adipokina, ali značaj nije jasan.

Tabela 1. Glavni koncept veze masnog tkiva i inflamacije

su i značajnu masu uzbudljivih podataka koji će promeniti naše razumevanje uloge masnog tkiva u fiziološkim i patološkim stanjima (Tabela 1). Medjutim, ovo polje je još uvek tako mlado da da sugestije u smislu terapijskih intervencija, jer je potrebno još razumevanja detalja koji se odnose na adipokine, citokine iz subkutanog masnog tkiva, razlike između visceralnih i subkutanih masnih depoa i tačnu ulogu subkutanog masnog tkiva (WAT) u moduliranju imuniteta i inflamacije.

LITERATURA

1. Wang CC, Goalstone ML, Draznin B. Molecular mechanism of insulin resistance that impact cardiovascular biology, *Diabetes* 2004; 53: 2735–40.
2. Curat CA, Miranville A, Sengenès C, Diehl M, Tonus C, Busse R et al. From blood monocytes to adipose tissue-resident macrophages: induction of diapedesis by human mature adipocytes. *Diabetes* 2004; 53: 1285–92.
3. Weisberg SP, McCann D, Desai M, Rosenbaum M, Leibel RL, Ferrante Jr AV. Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *J Clin Invest* 2003; 113: 1796–808.
4. Xu H, Barnes GT, Yang Q, Tan G, Yang D, Chou CJ et al., Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *J Clin Invest* 2003; 112: 1821–30.
5. Robker RL, R.G. Collins, A.L. Beaudet, H.J. Mersmann and C.W. Smith, Leukocyte migration in adipose tissue of mice null for ICAM-1 and Mac-1 adhesion receptors. *Obes Res* 2004; 12: 936–40.
6. Cousin B, Munoz O, Andre M, Fontanilles AM, Dani C, Cousin JL et al. A role for preadipocytes as macrophage-like cells. *FASEB J* 1999; 13: 305–12.
7. Christiansen T, Richelsen B, Bruun JMB. Monocyte chemoattractant protein-1 is produced in isolated adipocytes, associated with adiposity and reduced after weight loss in morbid obese subjects. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 29: 146–50.
8. Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E, Eid G, Kuller L, Kelley DE et al. The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg* 2004; 14: 589–600.
9. Pond CM. Paracrine interactions of mammalian adipose tissue. *J Exp Zool Part A Comp Exp Biol* 2003; 295: 99–110.
10. Mueller A, O'Rourke J, Chu P, Kim CC, Sutton PP, Lee A et al., Protective immunity against *Helicobacter* is characterized by a unique transcriptional signature. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 12289–94.
11. Zhang Y, Proença R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature* 1994; 372: 425–32.
12. Maffei M, Fei H, Lee GH, Dani C, Leroy P, Zhang Y et al., Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995; 92: 6957–60.

13. Elmquist JK. Hypothalamic pathways underlying the endocrine, autonomic, and behavioral effects of leptin. *Physiol Behav* 2001; 74: 703–8.
14. Friedman JM. The function of leptin in nutrition, weight, and physiology, *Nutr Rev* 2002; 60: (S1–S14): 5-7.
15. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation and hematopoiesis. *J Leukoc Biol* 2000; 68: 437–46.
16. Sanchez-Margalet V, Martin-Romero C, Santos-Alvarez J, Goberna R, Najib S, Gonzalez-Yanes C. Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clin Exp Immunol* 2003; 133: 11–19.
17. La Cava A, Alviggi C, Matarese G. Unraveling the multiple roles of leptin in inflammation and autoimmunity. *J Mol Med* 2004; 82: 4–11.
18. Farooqi IS, Matarese G, Lord GM, Keogh JM, Lawrence E, Agwu C et al. Beneficial effects of leptin on obesity, T cell hyporesponsiveness and neuroendocrine/metabolic dysfunction of human congenital leptin deficiency. *J Clin Invest* 2002; 110: 1093–103.
19. Busso N, So A, Chobaz-Peclat V, Morard C, Martinez-Soria E, Talabot-Ayer D et al. Leptin signaling deficiency impairs humoral and cellular immune responses and attenuates experimental arthritis. *J Immunol* 2002; 168: 875–82.
20. Faggioni R, Jones-Carson J, Reed DA, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C et al. Leptin-deficient (ob/ob) mice are protected from T cell-mediated hepatotoxicity: role of tumor necrosis factor alpha and IL-18. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 2367–72.
21. Matarese G, Di Giacomo A, Sanna V, Lord GM, Howard JK, Di Tuoro A et al., Requirement for leptin in the induction and progression of autoimmune encephalomyelitis. *J Immunol* 2001; 166: 5909–16.
22. Siegmund B, Lehr HA, Fantuzzi G. Leptin: a pivotal mediator of intestinal inflammation in mice. *Gastroenterology* 2002; 122: 2011–25.
23. Kanda T, Takahashi T, Kudo S, Takeda T, Tsugawa H, Takekoshi N. Leptin deficiency enhances myocardial necrosis and lethality in a murine model of viral myocarditis. *Life Sci* 2004; 75: 1435–47.
24. Mancuso P, Gottschalk A, Phare SM, Peters-Golden M, Lukacs NW, Huffnagle GB. Leptin-deficient mice exhibit impaired host defense in Gram-negative pneumonia. *J Immunol* 2002; 168: 4018–24.
25. Takahashi N, Waelput W, Guisez Y. Leptin is an endogenous protective factor against the toxicity exerted by tumor necrosis factor. *J Exp Med* 1999; 189: 207–12.
26. Faggioni R, Fantuzzi G, Fuller J, Dinarello CA, Feingold KR, Grunfeld C. Leptin deficiency enhances sensitivity to endotoxin-induced lethality. *Am J Physiol* 1999; 276: R136–R142.
27. Wang W, Poole B, Mitra A, Falk S, Fantuzzi G, Lucia S et al. Role of leptin deficiency in early acute renal failure during endotoxemia in ob/ob mice. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 645–9.
28. Beltowski J. Adiponectin and resistin—new hormones of white adipose tissue. *Med Sci Monit* 2003, 9: RA55–RA61.

29. Chandran M, Phillips, Ciaraldi T, Henry RR. Adiponectin: more than just another fat cell hormone?, *Diabetes Care* 2003; 26: 2442–50.
30. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115:911-9.
31. Pannacciulli N, Vettor R, Milan G, Grazotto M, Catucci A, Federspil G et al., Anorexia nervosa is characterized by increased adiponectin plasma levels and reduced nonoxidative glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1748–52.
32. Kappes A, Loffler G. Influences of ionomycin, dibutyryl-cycloAMP and tumor necrosis factor alpha on intracellular amount and secretion of apM1 in differentiating primary human preadipocytes. *Hormone Metab Res* 2000; 32: 548–54.
33. Masaki T, Chiba S, Tatsukawa H, Yasuda T, Noguchi H, Seike M et al., Adiponectin protects LPS-induced liver injury through modulation of TNF-alpha in KK-Ay obese mice. *Hepatology* 2004; 40: 177–84.
34. Kumada M, Kihara S, Ouchi N, Kobayashi H, Okamoto Y, Ohashi K et al., Adiponectin specifically increased tissue inhibitor of metalloprotenase-1 through interleukin-10 expression in human macrophages. *Circulation* 2004; 109: 2046–49.
35. Wolf AM, Wolf D, Rumpold H, Enrich B, Tilg H. Adiponectin induces the anti-inflammatory cytokines IL-10 and IL-1RA in human leukocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 323: 630–5.
36. Wulster-Radcliffe MC, Ajuwon Km, Wang J, Christian JA, Spurlock ME. Adiponectin differentially regulate cytokines in porcine macrophages. *Biochem Biophys Res Commun* 2004; 316: 924–9.
37. Ouchi N, Kihara S, Arita Y, Maeda K, Kuriyama H, Okamoto Y et al. Novel modulator for endothelial adhesion molecules: adipocyte-derived plasma protein adiponectin. *Circulation* 1999; 100: 2473–76.
38. Kawanami D, Maemura K, Takeda N, Harada T, Nojiri T, Imai Y et al. Direct reciprocal effects of resistin and adiponectin on vascular endothelial cells: a new insight into adipocytokine-endothelial cell interactions. *Biochem Biophys Res Commun* 2004, 314: 415–19.
39. Okamoto Y, Kihara S, Ouchi N, Nishida M, Arita Y, Kumada M et al. Adiponectin reduces atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Circulation* 2002; 106: 2767–70.
40. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, Brown EJ, Banerjee RR, Wright CM et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409: 307–12.
41. Holcomb IN, Kabakoff RC, Chan B, Baker T.W, Gurney A, Henzel W et al., FIZZ1, a novel cysteine-rich secreted protein associated with pulmonary inflammation, defines a new gene family. *EMBO J* 2000; 19: 4046–55.
42. Rea R, Donnelly R. Resistin: an adipocyte-derived hormone. Has it a role in diabetes and obesity? *Diabetes Obes Metab* 2004; 6: 163–170.
43. Gerstmayr B, Kusters D, Gebel S, Muller T, Van Miert E, Hofmann K et al. Identification of RELMgamma, a novel resistin-like molecule with a distinct expression pattern. *Genomics* 2003; 81: 588–95.

44. Lehrke M, Reilly MP, Millington SC, Iqbal N, Rader DJ, Lazar MA. An inflammatory cascade leading to hyperresistinemia in humans. *Public Library of Science Medicine* 2004; 1: 45.
45. Verma S, Li, SH, Wang CH, Fedak PW, Li RK, Weisel RD et al. Resistin promotes endothelial cell activation: further evidence of adipokine-endothelial interaction. *Circulation* 2003, 108: 736–40.
46. White RT, Damm D, Hancock N, Rosen BS, Lowell BB, Usher P et al. Human adiponin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *J Biol Chem* 1992, 267: 9210–15.
47. White RT, Damm D, Hancock N, Rosen BS, Lowell BB, Usher P et al. Human adiponin is identical to complement factor D and is expressed at high levels in adipose tissue. *J Biol Chem* 1992; 267: 9210–13.
48. Gabrielsson BG, Johansson JM, Lonn M, Jernas M, Olbers T, Peltonen M et al. High expression of complement components in omental adipose tissue in obese men. *Obes Res* 2003; 15: 699–708.
49. Cianflone K, Xia Z, Chen LY. Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents, *Biochim Biophys Acta* 2003; 1609: 127–43.
50. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M, Segawa K, Tanaka M, Kishimoto K et al. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005; 307: 426–30.
51. Ye SQ, Simon BA, Maloney JP, Zambelli-Weiner A, Gao L, Grant A et al. Pre-B-cell colony-enhancing factor as a potential novel biomarker in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 361–70.
52. Jia SH, Li Y, Parodo J, Kapus A, Fan L, Rotstein OD et al. Ore-B cell colony-enhancing factor inhibits neutrophil apoptosis in experimental inflammation and clinical sepsis. *J Clin Invest* 2004, 113: 1318–27.
53. Fain JN, Madan JK, Hiler ML, Cheema P, Bahouth SW. Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology* 2004; 145: 2273–82.
54. Fried SK, Bunkin DA, Greenberg AS. Omental and subcutaneous adipose tissues of obese subjects release interleukin-6: depot difference and regulation by glucocorticoid. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 847–50.
55. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* 2006; 444: 860-7.
56. Ofei F, Hurel S, Newkirk J, Sopwith M, Taylor R. Effects of an engineered human anti-TNF-alpha antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 881–5.
57. Esposito K, Pontillo A, Ciotola M, Di Palo C, Grella E, Nicoletti G et al. Weight loss reduces interleukin-18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002, 87: 3864–6.
58. Juge-Aubry CE, Somm E, Giusti V, Pernin A, Chicheportiche R, Verdumo C et al. Adipose tissue is a major source of interleukin-1 receptor antagonist: upregulation in obesity and inflammation. *Diabetes* 2003; 52: 1104–10.

59. Yudkin JS. Adipose tissue, insulin action and vascular disease: inflammatory signals. *Int J Obes* 2003; 27: S25–S28.
60. Kalantar-Zadeh K, Block G, Horwich T, Fonarow GC. Reverse epidemiology of conventional cardiovascular risk factors in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1439–44.
61. Savino W. The thymus gland is a target in malnutrition. *Eur J Clin Nutr* 2002, 56: S46–S49.
62. Nova E, Samartin S, Gomez S, Morande G, Marcos A. The adaptive response of the immune system to the particular malnutrition of eating disorders. *Eur J Clin Nutr* 2002; 56: S34–S37.

GOJAZNOST I REPRODUKTIVNI POREMEĆAJI KOD ŽENA

Dragan Micić i Danica Pejković

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa autora:

Dragan Micić,

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Dr Subotića 13, 11000 Beograd

E-mail: micicd@eunet.yu

OBESITY AND REPRODUCTIVE DISORDERS IN WOMEN

Dragan Micić i Danica Pejković

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia

Author's address:

Dragan Micić,

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia, Dr Subotića 13, 11 000 Beograd

E mail: micicd@eunet.yu

SAŽETAK

Gojaznost, naročito abdominalni tip, je povezana sa različitim reproduktivnim poremećajima. Mehanizmi putem kojih gojaznost utiče na fertilitet su kompleksni i još uvek nedovoljno razjašnjeni. Smatra se da su hiperandrogenizam i hiperinsulinemija, koji prate insulin-rezistentna stanja, veoma važni faktori koji utiču na razvoj infertiliteta kod gojaznih žena. Kod žena sa sindromom policističnih janičika, abdominalni tip gojaznosti, može biti dodatni važan faktor u razvoju hiperandrogenizma i posledične hronične anovulacije. Primarni mehanizmi putem kojih gojaznost utiče na razvoj infertiliteta kod ove grupe žena odnose se na insulin-posredovanu stimulaciju ovarijalne steroidogeneze kao i na redukciju hepatične produkcije SHBG-a. Na ovaj način, gojaznost favorizuje rezistenciju na terapiji klomifenom i gonadotropinima u cilju postizanja ovulacije a takođe ima i negativan uticaj na ishod IVF/ICSII procedura. Obzirom da redukcija telesne težine predstavlja veoma efikasnu terapiju u slučaju gojaznih žena sa reproduktivnim poremećajima, programi za promenu životnog stila treba da čine prvi terapijski pristup u lečenju infertiliteta gojaznih žena. Insulinski senzitivizatori predstavljaju takođe značajnu terapijsku opciju, naročito u kombinaciji sa hipokaloričkim dijetama. Iz tih razloga farmakološka podrška u cilju redukcije telesne težine i poboljšanja insulinske rezistencije terba da bude značajno zastupljena u kliničkoj praksi u terapiji gojaznih infertilnih žena. Ovakav terapijski pristup može biti veoma efikasan i tokom trudnoće u cilju favorizovanja fiziološkog porođaja i rađanja zdrave dece.

Ključne reči: gojaznost, insulinska rezistencija, policistični ovarijumi

ABSTRACT

Obesity, particularly the abdominal phenotype, is associated with several reproductive disturbances. Whereas mechanisms by which obesity affect fertility are complex and still not completely understood, an important role appears to be played by the presence of a condition of functional hyperandrogenism and hyperinsulinaemia, which accompanies the insulin-resistant state. In women with the polycystic ovary syndrome, abdominal obesity may be co-responsible for the development of hyperandrogenism and associated chronic anovulation, through mechanisms primarily involving the insulin-mediated overstimulation of ovarian steroidogenesis and decreased sex hormone-binding globulin blood concentrations. By these mechanisms, obesity may also favor resistance to clomiphene

and gonadotropin-induced ovulation and reduce outcomes of IVF/ICSI procedures. Due to the beneficial effects of weight loss, lifestyle intervention programmes should represent the first-line approach in the treatment of infertile obese women. Insulin-sensitizing agents may add further benefits, particularly if administered in combination with hypocaloric dieting. Therefore, individualized pharmacological support aimed at favoring weight loss and improving insulin resistance should be widely extended in clinical practice in obese infertile patients. This may be beneficial even during pregnancy, thereby permitting favorable physiological delivery and healthy babies.

Key words: obesity, insulin resistance, polycystic ovaries

UVOD

Prekomerna telesna težina i gojaznost predstavljaju rastući problem u velikom broju zemalja (1). Način ishrane, stil života i etnički faktori utiču značajno na razvoj komplikacija kod gojaznih osoba. Ove komplikacije se odnose na nastanak tipa 2 šećerne bolesti, kardiovaskularna oboljenja, karcinome, gastrointestinalne bolesti i pojavu artritisa (2). Gojaznost je povezana i sa značajnim promenama u funkciji endokrinog sistema, koje se odnose na poremećaj u koncentraciji cirkulišućih hormona zbog promena u načinu njihove sekrecije i/ili metabolizma, poremećaja u njihovom transportu odnosno delovanju na nivou ciljnih tkiva (1). Mada se dugi niz godina smatralo da ovi hormonski poremećaji nastaju kao posledica gojaznosti sve više radova pokazuje njihovu primarnu ulogu u nastanku različitih fenotipova gojaznosti odnosno metaboličkih poremećaja (3).

Promene na nivou seksualnih hormona kod gojaznih osoba povezane su sa reproduktivnim poremećajima kod žena i muškaraca. Sa evolutivne tačke gledišta jasno je da ženke sisari prolaze dug period gestacije i laktacije koji neminovno zahtevaju odgovarajuće energetske zalihe i unos. Iz tih razloga hipotalamus, kao centar reprodukcije, istovremeno dobija različite informacije o energetskom unosu i potrošnji. Energetske zalihe su esencijalne za humanu žensku reprodukciju. Dostizanje odgovarajućeg nivoa energetskih zaliha je neophodno za početak i održavanje menstrualnog ciklusa. U slučaju povećane količine energetskih zaliha, kao kod gojaznosti, dolazi do pojave različitih reproduktivnih poremećaja kao što su iregularni menstrualni ciklusi, smanjenje spontanog i indukovanog fertiliteta, povećanja učestalosti spontanog pobačaja i hormon-senzitivnih karcinoma. Promene na nivou cirkulišućih seksualnih hormona značajno utiču na nastanak opisanih poremećaja reprodukcije kod gojaznih žena. (2,4).

Reproduktivni poremećaji kod gojaznih žena: epidemiološki aspekti

Veza između gojaznosti i infertiliteta kod žena je opisana još davne 1935. godine u radu Steina i Leventhala pod naslovom "Amenoreja povezana sa bilateralnim policističnim ovarijumima" gde je opisano sedam žena sa amenorejom, hirsutizmom, gojaznošću i policističnim ovarijumima. Ovo je bio prvi opis kompleksnog fenotipa koji je danas poznat kao policistični ovarijalni sindrom (PCOS) (5). Dvadeset godina kasnije pokazano je da je 43% žena sa menstrualnim iregularnostima, infertilitetom i rekurentnim pobačajima prekomerno uhranjeno ili gojazno (6). Početkom osamdesetih godina prošlog veka pokazana je veća učestalost anovulatornih ciklusa, oligomenoreje i hirsutizma kod gojaznih žena u odnosu na normalno uhranjene. U istom radu je utvrđena veća učestalost gojaznosti tokom

puberteta i rane adolescencije kod udatih žena bez dece u odnosu na žene sa jednom ili više trudnoća što dodatno govori o povezanosti gojaznosti i infertiliteta (7).

Veza između ekscesivne količine masnog tkiva i poremećaja reprodukcije je verovatno jača u slučaju ranijeg početka gojaznosti, mada je ova tema još uvek veoma kontraverzna (8). Postoji nekoliko epidemioloških studija koje pretpostavljaju da su promene u telesnoj težini i/ili telesnom sastavu kritični faktori za početak i razvoj puberteta kod mladih žena (9,10). Otkriće leptina je bilo jedinstveno objašnjenje veze između količine masnog tkiva i reprodukcije. Leptin je glavni produkt masnog tkiva koji između ostalog reguliše sekreciju gonadotropina koji iniciraju početak i razvoj puberteta (11). Indirektna potvrda ovog stanovišta su radovi sa leptin deficijntnim ob/ob miševima čiji reproduktivni sistem ostaje na pre-pubertalnom stadijumu razvitka (12). Nekoliko studija je pokazalo da se menarha javlja ranije kod gojaznih devojčica u odnosu na devojčice sa normalnom telesnom težinom (13). Kao što se menarha javlja ranije kod gojaznih devojčica tako se početak ovarijalne insuficijencije i povećana sekrecija FSH u menopazi javljaju nekoliko godina ranije kod gojaznih žena u odnosu na normalno uhranjene žene (14). Kod adolescentnih i mladih žena, vreme početka gojaznosti i menstrualnih iregularnosti su u značajnoj korelaciji (15). Takođe postoje podaci koji ukazuju da je povezanost sa menstrualnim poremećajima češća kod devojčica sa početkom gojaznosti tokom puberteta u odnosu na one devojčice koje su gojazne od ranog detinjstva. Ova zapažanja su potvrđena velikom studijom koja je obuhvatila oko 6000 žena i kojom je pokazano da je gojaznost u detinjstvu i ranim dvadesetim godinama povezana sa povećanim rizikom od nastanka menstrualnih poremećaja. Na osnovu navedenog jasno je da prekomerna telesna težina i gojaznost značajno doprinose pojavi menstrualnih poremećaja kod mladih žena (16).

Mada je značajan broj višerotki gojazan, postoje podaci koji ukazuju da gojaznost značajno utiče na stopu fertiliteta kod žena. Pokazano je da rizik od anovulatornog infertiliteta raste sa povećanjem indeksa telesne težine (17). Takođe, postoje konzistentni podaci koji ukazuju da je gojaznost povezana i sa povećanim rizikom od nastanka spontanih pobačaja (14). U studiji koja je obuhvatila zdrave mlade žene koje su bile kandidatkinje za arteficialnu

Štetni efekti
Preвременa menarha
Iregularni ciklusi, oligo/amenoreja
Hronična anovulacija
Povećani rizik od nastanka spontanih pobačaja
Smanjena stopa koncepcije nakon primene asistiranе reproduktivne tehnologije
Povećana stopa morbiditeta kod trudnica
Lošija prognoza prevremenih porođaja
Povećana androgenizacija
Uticaj na etiopatogenezu PCOS i metaboličkog sindroma

Tabela 1.
Potencijalno štetni efekti gojaznosti na fertilitet kod žena

inseminaciju zbog infertiliteta njihovih partnera pokazano je da je distribucija masnog tkiva mnogo značajniji faktor za uspeh koncepcije od količine masnog tkiva (18). Potencijalno štetni efekti gojaznosti na reproduktivni sistem kod žena pokazani su u tabeli 1.

Mehanizmi nastanka poremećaja fertiliteta kod gojaznih žena - Gojaznost kao stanje seksualnog hormonskog disbalansa

Gojaznost utiče na brojne neuroendokrine i ovarijalne funkcije, što uslovljava smanjenje stope fertiliteta i ovulacije kod inače zdravih žena. Gojaznost utiče na reproduktivnu funkciju u ranom životnom dobu, pre i u toku puberteta. Gojaznost je takođe povezana sa povećanim rizikom od nastanka hiperandrogenizma i anovulacije kod žena u reproduktivnom dobu kao što je slučaj u PCOS, najčešćem hiperandrogenom poremećaju (19). Mehanizmi povezanosti hiperandrogenizma i gojaznosti su brojni.

Poznato je da je porast u telesnoj težini i količini masnog tkiva povezan sa poremećajima na nivou seksualnih steroida, naročito u reproduktivnom periodu žena. Ovi poremećaji se odnose na androgene i estrogene kao i njihov transportni protein SHBG (sex hormone-binding globulin). Promene u SHBG koncentraciji uzrokuju poremećaj u transportu hormona do ciljnih tkiva. Nivo SHBG-a u krvi nalazi se pod kontrolom više hormona uključujući estrogene, tireoidne hormone i hormon rasta kao stimulišuće faktore i androgene i insulin kao inhibišuće faktore. Konačan rezultat ove regulacije je verovatno odgovoran za prisustvo niže koncentracije SHBG-a kod gojaznih osoba. Distribucija masnog tkiva takođe utiče na koncentraciju SHBG-a (20). Žene sa centralnim tipom gojaznosti obično imaju niže koncentracije SHBG-a u poređenju sa ženama sa perifernim tipom gojaznosti. Ovakav uticaj tipa gojaznosti na nivo SHBG-a može se objasniti višom koncentracijom cirkulišućeg insulina kod žena sa centralnom gojaznošću odnosno inhibitornim efektima insulina na sintezu SHBG-a u jetri (21). Smanjenje nivoa cirkulišućeg SHBG-a uzrokuje povećanje metaboličkog klirensa SHBG-vezujućih steroida, naročito testosterona, dihidrotestosterona i androstendiona. Međutim, ovaj efekat je kompenzovan povećanjem produkcije ovih steroida. Gojaznost utiče na metabolizam I onih steroida koji se ne transportuju vezani za SHBG. Produkcija i metabolički klirens dihidroepiandrostendiona i androstendiona su podjednako povećani u gojaznosti. Uloga količine masnog tkiva je od velikog značaja u kontroli raspoloživosti seksualnih steroida na nivou ciljnih tkiva; takođe masno tkivo ima sposobnost deponovanja različitih liposolubilnih steroida, uključujući androgene. Većina seksualnih steroida se u većoj meri koncentriše u masnom tkivu u odnosu na njihove koncentracije u krvi. Obzirom da je količina masnog tkiva kod gojaznih osoba značajno veća od intravaskularnog prostora, odnosno da je koncentracija steroida u masnom tkivu veća nego u plazmi može se zaključiti da je steroidni pul kod gojaznih osoba veći od onog koji se nalazi kod normalno uhranjenih osoba (8). Masno tkivo istovremeno predstavlja mesto intenzivnog metabolizma seksualnih steroida obzirom da se u njemu nalaze različiti enzimi, kao što su 3β -dehidrogenaza, 17β -hidroksidehidrogenaza i sistem aromataza. Distribucija masnog tkiva može u značajnoj meri da utiče na produkciju i metabolizam androgena. Žene sa centripetalnim tipom gojaznosti imaju veću produkciju i metabolički

klirens testosterona i dihidrotestosterona u odnosu na žene sa perifernim tipom gojaznosti (22). Zbog niže koncentracije SHBG-a kod žena sa centripetalnom gojaznošću prisutne su veće vrednosti slobodnog cirkulišućeg testosterona u odnosu na žene sa perifernim tipom gojaznosti. Uočena je negativna korelacija između odnosa struk/kuk i testosterona i SHBG-a, ne uzimajući u obzir vrednost indeksa telesne mase (23). Stanje relativnog funkcionalnog hiperandrogenizma može se povezati sa centripetalnim tipom gojaznosti kod žena. Zbog njihovog načina delovanja na masno tkivo, pretpostavlja se da bi ovakav endokrini milje mogao značajno da utiče na povećanje visceralnog masnog tkiva kod žena (24).

Gojaznost je praćena i povećanom produkcijom estrogena, koja značajno zavisi od telesne težine i količine masnog tkiva (22). Smanjenje koncentracije SHBG-a uslovljava veću izloženost ciljnih tkiva delovanju slobodnih estrogena. Gojaznost je povezana sa smanjenim stvaranjem inaktivnih 17β estradiol metabolita i povećanim stvaranjem estron sulfata koji predstavlja važan izvor aktivnih estrogena. Ovo uslovljava povećanje odnosa aktivnih u odnosu na nivo inaktivnih estrogena. Bez obzira na ove promene, koncentracija estrogena u plazmi je normalna ili blago povećana kod premenopauzalnih i postmenopauzalnih gojaznih žena, što se objašnjava sposobnošću masnog tkiva da deponije višak estrogena. Takođe, uočeno je da ne postoje razlike u količini estrogena u plazmi kod žena sa različitim tipovima gojaznosti, bez obzira na povećanu produkciju estrogena kod žena sa perifernim tipom gojaznosti (25). Povećana estrogenizacija kod žena sa perifernim tipom gojaznosti može imati protektivnu ulogu u razvoju centripetalnog tipa gojaznosti koja predstavlja znak tkivno-specifične androgenizacije kod fertilnih i postmenopauzalnih žena. Dihotomija distribucije masnog tkiva koja zavisi od pola je pod kontrolom (pored drugih hormona) androgena i estrogena. U masnom tkivu žena, androgenski receptori verovatno imaju iste karakteristike kao i oni u masnom tkivu muškaraca. Međutim estrogeni uzrokuju nishodnu regulaciju androgenskih receptora u masnom tkivu (testosteron uzrokuje ushodnu regulaciju ovih receptora), što može biti jedan od protektivnih mehanizama u odnosu na delovanje androgena na masno tkivo. Estrogenski receptori se takođe nalaze u masnom tkivu i pokazuju regionalne varijacije u gustini. Uloga ovih receptora nije još uvek dovoljno razjašnjena (26).

Gojaznost i PCOS: patofiziološki aspekti

PCOS je najčešći uzrok anovulatornog infertiliteta kod mladih žena i često je udružen sa gojaznošću. Približno 50% žena sa PCOS ima prekomernu telesnu težinu, čiji nastanak često prethodi pojavi kliničkih manifestacija ovog sindroma što ukazuje na patofiziološku ulogu gojaznosti u razvoju PCOS i infertiliteta (19). Takođe postoje brojni radovi koji pokazuju da gojazne žene sa PCOS (naročito one sa centripetalnim tipom gojaznosti) imaju izraženiju insulinsku rezistenciju, dislipidemiju i hiperandrogenizam kao i češće menstrualne poremećaje odnosno manju učestalost spontanih i stimulisanih ovulacija i trudnoća u odnosu na odgovarajuće kontrolne grupe sa normalnom telesnom težinom (25, 27, 28, 29).

Gojaznost per se predstavlja stanje funkcionalnog hiperandrogenizma. Kod žena sa PCOS, gojaznost verovatno ima posebnu patofiziološku ulogu u razvoju hiperandrogenizma. Kod devojčica, čije su majke bile gojazne tokom trudnoće, postoji povećana verovatnoća

za nastanak hiperandrogenizma i PCOS fenotipa kasnije u životu, mada patofiziološki mehanizmi uticaja gojaznosti majke tokom trudnoće na razvoj PCOS nisu dovoljno jasni (30). Takođe postoje radovi koji pokazuju da izloženost androgenom ekscesu u toku intrauterinog života može biti važan faktor koji doprinosi razvoju PCOS u toku puberteta (31). U skladu sa navedenim, moguće je da rani razvoj gojaznosti (pre puberteta) takođe može imati značajnu ulogu u razvoju hiperandrogenizma posredstvom brojnih mehanizama koji primarno obuhvataju poremećaj u delovanju različitih hormona. Ovo se pre svega odnosi na insulin, IGF, opioidni sistem, estrogene i nekoliko novootkrivenih citokina.

Poznato je da se gojaznost, naročito abdominalni tip, karakteriše insulinskom rezistencijom i kompenzatornom hiperinsulinemijom. Za razliku od prisustva insulinske rezistencije na nivou klasičnih ciljnih tkiva (mišići, jetra, masno tkivo), jajnici zadržavaju osetljivost na delovanje insulina posredstvom sopstvenih insulinskih receptora. Veliki broj in vitro studija je pokazao da insulin povećava steroidogenezu odnosno produkciju androgena u teka ćelijama ovarijuma kod žena sa PCOS. Takođe posredstvom inhibicije sinteze SHBG-a u jetri, hiperinsulinemija uzrokuje povećanje slobodne koncentracije cirkulišućih androgena (32). Brojne studije in vivo su pokazale da akutna i hronična hiperinsulinemija stimuliše produkciju testosterona pri čemu smanjenje nivoa cirkulišućeg insulina dovodi do smanjenja koncentracije androgena (33). Povećana ovarijalna produkcija androgena, uzrokovana hiperinsulinemijom, može izazvati prevremenu folikularnu atreziju odnosno izostanak ovulacije (32). Na osnovu navedenog, može se zaključiti, da insulinska rezistencija i hiperinsulinemija u gojaznosti mogu imati dominantnu ulogu u razvoju hiperandrogenizma kod žena sa predispozicijom za nastanak PCOS, naročito u periodu puberteta. Povećana produkcija androgena pod uticajem insulina prisutna je i kod žena sa PCOS koji je dijagnostikovao pre razvoja gojaznosti što znači da razvoj gojaznosti dodatno doprinosi pogoršanju hiperandrogenizma i fenotipskih karakteristika bolesti uključujući i anovulaciju.

Uticaj gojaznosti na hiperandrogenizam može biti posredovan i drugim mehanizmima. Kao i u slučaju perifernog tipa gojaznosti, hiperestrogenizam je prisutan i kod gojaznih žena sa PCOS. Hiperestrogenemija, posredstvom pozitivne povratne sprege, izaziva povećanu sekreciju gonadotropina, što rezultuje povećanom ovarijalnom produkcijom androgena (34).

Dodatni mehanizmi u razvoju hiperandrogenizma obuhvataju i povećanje tonusa opioidnog sistema. Nekoliko studija je pokazalo da β endorfin stimuliše sekreciju insulina (35, 36). Mogućnost da povećana aktivnost opioidnog sistema favorizuje nastanak hiperinsulinemije odnosno hiperandrogenemije je indirektno pokazana primenom opioidnih antagonistata koji suprimuju bazalni i glikozo-stimulisani nivo insulina u plazmi (37). Uloga opioidnog sistema u nastanku infertiliteta kod gojaznih žena sa PCOS nije razjašnjena, mada nekoliko studija pokazuje da primena opioidnih antagonistata kod ove grupe žena značajno utiče na regularnost menstrualnih ciklusa.

Leptin i ghrelin su peptidi koji predstavljaju potencijalne kandidate povezane sa patogeneom hiperandrogenizma odnosno nastankom infertiliteta kod žena sa PCOS. Leptin

se smatra najvažnijim perifernim signalom koji odražava unos hrane i energetske balans. Gojaznost je stanje koje se karakteriše povećanim nivoom leptina (38). Leptin utiče na smanjenje apetita i unosa hrane kao i na smanjenje izrazite gojaznosti kod leptin deficijentnih ob/ob miševa (39). Produkcija i sekrecija leptina u adipocitima se nalazi pod uticajem brojnih stimulišućih hormona, naročito insulina, glukokortikoida i citokina (uključujući TNF α i interleukin-1) kao i pod uticajem inhibitornih hormona kao što su kateholamini, testosteron i PPAR γ agonisti (40, 41). U fiziološkim uslovima, količina leptina koja se stvara u masnom tkivu, je direktno proporcionalna količini masnog tkiva i lokalnoj mRNA ekspresiji. Koncentracija leptina u krvi je dva puta viša kod žena, i na nju utiču rast i energetske unos. Diskrepanca između visoke koncentracije leptina u krvi i njegovih centralnih efekata se može objasniti leptinskom rezistencijom u gojaznosti. Pokazano je da mnoga tkiva uključujući i ovarijume poseduju leptinske receptore. Postoji više dokaza koji govore u prilog tome da leptin deluje direktno na ovarijume. Funkcionalni leptinski receptori su otkriveni na površini ovarijalnih folikularnih ćelija, uključujući granulosa, teka i intersticijalne ćelije a skorašnji radovi in- vivo ukazuju da leptin ostvaruje direktne inhibitorne efekte na ovarijalnu funkciju inhibicijom procesa steroidogeneze u granulosa i teka ćelijama, verovatno posredstvom blokiranja stimulatornih efekata IGF-1, transformišućeg faktora rasta β , insulina i LH (42, 43). Povišena koncentracije leptina u ovarijuma može da utiče na razvoj dominantnog folikula i oocitnu maturaciju. Primena egzogene leptinske infuzije kod eksperimentalnih miševa značajno smanjuje stopu ovulacija (44). Zbog povezanosti leptina sa kontrolom ovulacije odnosno reprodukcije, objavljeno je više radova o nivoima leptina kod žena sa PCOS. Za sada su objavljeni kontradiktorni rezultati u smislu povišenih odnosno normalnih koncentracija leptina kod žena sa PCOS (45, 46). Uloga povišene koncentracije leptina u krvi odnosno ovarijumima na nastanak anovulacije kod gojaznih PCOS žena je nedovoljno razjašnjena.

Ghrelin je drugi peptid koji bi mogao biti povezan sa patofiziologijom hiperandrogenizma i infertiliteta kod gojaznih žena sa PCOS. Ghrelin je peptidni hormon koji predstavlja endogeni ligand za GHS-R (growth hormone secretagogue receptor) (47, 48). Otkriću Ghrelina prethodilo je sintetisanje mnogobrojnih egzogenih petida i nepeptida koji svoje efekte takođe ostvaruju delovanjem na GHS-R i koji su označeni kao sekretagogi hormona rasta (GHSs). Ghrelin se najvećim delom stvara u želucu, mada je produkcija ghrelina kao i ekspresija njegovih receptora pokazana i u drugim tkivima (49). Kao i leptin i ghrelin učestvuje u kontroli unosa hrane i energetske balansa. Centralna ili periferna primena ghrelina, kod eksperimentalnih miševa i ljudi, uzrokuje povećanje apetita, smanjenu potrošnju masti i dovodi do pojave gojaznosti (50). Koncentracija ghrelina u plazmi je niža kod gojaznih osoba u odnosu na osobe sa normalnom telesnom težinom, mada mehanizmi odgovorni za ovu razliku u koncentracijama za sada nisu poznati (51). Postoje i podaci koji pokazuju da su koncentracije ghrelina u plazmi gojaznih žena sa PCOS značajno niže u odnosu na koncentracije ghrelina kod odgovarajuće kontrolne grupe (52). Takođe pokazana je značajna negativna korelacija između nivoa ghrelina i androgena što govori u prilog tome da su gonade veoma važno ciljno tkivo delovanja ghrelina. Ghrelinski receptori su dokazani u ovarijumima i testisima (53). Preko ovih receptora ghrelin ostvaruje inhibitorne efekte

na nekolicinu steroidogenih enzima uključenih u produkciju androgena (54). Sa druge strane čini se da bi androgeni mogli biti uključeni u regulaciju sekrecije ghrelina odnosno njegovog metabolizma. Primena antiandrogena flutamida dovodi do supresije androgena i istovremenog porasta nivoa ghrelina do normalnih vrednosti kod žena sa PCOS. Obzirom da je koncentracija ghrelina u negativnoj korelaciji sa insulinskom rezistencijom pretpostavlja se da ovaj peptid predstavlja sponu između hiperandrogenemije i insulinske rezistencije kod gojaznosti i PCOS (50, 52). Na osnovu dosadašnjih rezultata ispitivanja može se zaključiti da ghrelin kao i leptin, pored njegove uloge u kontroli energetskeg balansa i metabolizma, ostvaruje i značajnu ulogu u kontroli reprodukcije. Još uvek nije jasno da li su promene u sekreciji i delovanju ghrelina povezane sa nastankom infertiliteta u gojaznosti i PCOS (2).

Lečenje infertiliteta kod gojaznih žena sa PCOS

Do sada je opisano više terapijskih pristupa u cilju redukcije telesne težine, hiperandrogenizma i hiperinsulinemije radi poboljšanja spontanijih ovulacija i infertiliteta kod gojaznih žena sa PCOS.

Promena životnog stila i primena insulinskih senzitivajera kod gojaznih žena sa PCOS

Postepena redukcija telesne težine predstavlja primarni terapijski postupak kod gojaznih žena sa PCOS. Postoji više studija koje pokazuju da je gubitak u telesnoj težini jednostavan i efikasan način u poboljšanju kliničkih, metaboličkih i endokrinoloških karakteristika kod gojaznih žena sa PCOS. Redukcija telesne težine dovodi do poboljšanja menstrualnih poremećaja, uspostavljanja ovulatornih ciklusa odnosno poboljšanja infertiliteta. Navedeni efekti se mogu ostvariti sa blagim do srednjim gubitkom u telesnoj težini (gubitak u telesnoj težini od 5 do 10%) (55). Redukcija hiperinsulinemije uzrokovane smanjenjem količine masnog tkiva odnosno redukcijom telesne težine je verovatno najvažniji razlog odgovoran za poboljšanje infertiliteta kod gojaznih žena sa PCOS (31). Međutim, treba napomenuti da se poboljšanja u smislu uspostavljanja ovulatornih ciklusa odnosno nestanka menstrualnih poremećaja, ne dešavaju kod svih gojaznih žena sa PCOS koje su redukovale telesnu težinu (56). Značajne razlike između žena koje su ostvarile odnosno nisu ostvarile benefit sa redukcijom telesne težine se odnose na vrednosti insulina našte odnosno insulinsku rezistenciju koje su se značajno smanjile kod žena koje su odgovorile na redukciju telesne težine (57).

Obzirom da insulinska rezistencija ima važnu ulogu u razvoju hipereandrogenizma odnosno poremećaja razvoja folikula, upotreba insulinskih senzitivajera se smatra veoma korisnom u cilju uspostavljanja spontanijih ovulacija odnosno fertiliteta kod žena sa PCOS. Do sada je sprovedeno više studija koje su ispitivale efekte metformina (koji pripada klasi bigvanida), tiazolidinediona (selektivni ligandi za PPAR γ receptore) i D-chiro-inositola u terapiji infertiliteta kod žena sa PCOS (58, 59, 60).

Metformin je lek koji je najviše ispitivan u protekle dve decenije i većina studija je pokazala njegovu efikasnost u redukciji hiperinsulinemije i hiperandrogenemije kao i poboljšanje kliničkih karakteristika kod žena sa PCOS uključujući uspostavljanje redovnih

menstrualnih ovulatornih ciklusa (61, 62). Većina studija se odnosila na primenu metformina kod gojaznih žena sa PCOS, mada postoje i studije koje pokazuju sličnu efikasnost i kod normalno uhranjenih insulin rezistentnih žena sa PCOS. U jednoj studiji je pokazano da je 14 od 18 normalno uhranjenih adolescentkinja (78%) sa PCOS uspostavilo ovulatorne cikluse nakon 6 meseci primene metformina (63). Međutim Nestler i sar. su pokazali da je 8 od 19 normalno uhranjenih žena sa PCOS (42%) uspostavilo ovulatorne cikluse nakon samo 4 do 6 nedelja terapije metforminom, mada je stopa ovulacije bila viša (ali ne statistički značajna) u odnosu na žene koje su uzimale placebo (60). Potrebno je sprovesti još studija radi postizanja konačnog stava u vezi sa primenom metformina kod gojaznih odnosno normalno uhranjenih žena sa PCOS (2). Još uvek nije dovoljno razjašnjeno da li metformin, kod gojaznih žena sa PCOS, ostvaruje svoje efekte direktnim dejstvom ili pak posredstvom redukcije u telesnoj težini. Većina autora smatra da metformin ostvaruje direktne efekte koji ne zavise od redukcije telesne težine obzirom da je pokazano značajno poboljšanje endokrinih i metaboličkih poremećaja kod gojaznih žena sa PCOS koje su bile na terapiji metforminom, ali bez značajne redukcije telesne težine (55). Na osnovu dosadašnjeg izlaganja može se zaključiti da je najefikasniji način za uspostavljanje fertiliteta kod gojaznih žena sa PCOS kombinacija hipokalorijske dijeta i primena insulinskog senzitivizatora, kao što je metformin (2). U jednoj od kontrolisanih randomiziranih studija koja je obuhvatila gojazne žene sa PCOS pokazano je da primena metformina (u dozi od 850 mg dva puta na dan) ima značajan sinergistički efekat sa hipokalorijskom dijetom na poboljšanje metaboličkih i endokrinoloških poremećaja, naročito na uspostavljanje regularnih ovulatornih menstrualnih ciklusa (64).

Za sada postoji malo studija koje su ispitivale efikasnost metformina na učestalost koncepcije kod žena sa PCOS. Velika randomizirana studija, koja je obuhvatila prvenstveno gojazne žene sa PCOS, je pokazala nastanak koncepcije kod 17 % žena (koje su bile 16 nedelja na terapiji metforminom) u poređenju sa 5 % žena koje su uzimale placebo (65). Druge studije su pokazale da metformin može smanjiti učestalost spontanih pobačaja u prvom trimestru trudnoće, koji su inače tri puta češći kod žena sa PCOS u odnosu na zdravu populaciju (66,67). Veza između spontanih pobačaja i PCOS nije slučajna obzirom na povezanost između PAI-Fx (hipofibrinolitički plasminogen aktivator inhibitor) i hipofibrinolitičkog 4G4G polimorfizma na PAI-I genu sa spontanim pobačajima (68). Hipofibrinolitički PAI-Fx izgleda potencira placentalnu insuficijenciju smanjenjem razgradnje tromba u spiralnim arterijama uterusa (69). Koncentracija PAI-Fx je viša i hipofibrinolitička 4G4G homozigotnost za PAI-I gene češća kod žena sa PCOS u odnosu na kontrolnu grupu (70). Pretpostavlja se da bi insulin mogao da ima značajnu ulogu u regulaciji ovog sistema. Smanjenje nivoa insulina, uzrokovano primenom metformina, može uticati na smanjenje nivoa PAI-Fx, čime se može objasniti jedan od mehanizama delovanja metformina u smanjenju učestalosti spontanih pobačaja u prvom trimestru trudnoće kod žena sa PCOS (70). Ovi rezultati ukazuju na opravdanost primene metformina tokom trudnoće kod gojaznih žena sa PCOS. Dosadašnje studije su pokazale da je primena metformina tokom trudnoće efikasna i bezbedna (71, 64). Za sada ne postoji ni jedna velika kontrolisana randomizirana studija o primeni metformina u trudnoći kod žena sa PCOS. Pored uticaja metformina na smanjenje učestalosti spontanih pobačaja

tokom trudnoće, postoje i studije koje pokazuju da metformin može biti efikasan i u kontroli gestacijskog dijabetesa (68).

Troglitazon je PPAR γ agonista, koji kao i metformin poboljšava insulinsku senzitivnost, smanjuje nivo testosterona i povećava učestalost spontanih ovulacija odnosno koncepcije kod žena sa PCOS (72,73). Smatra se da Troglitazon ostvaruje svoje efekte prvenstveno preko smanjenja nivoa insulina odnosno poboljšanja insulinske senzitivnosti. Ovaj lek je povučen iz upotrebe zbog potencijalno toksičnih efekata na jetru. Za sada nema dovoljno studija o efektima drugih tiazolidinediona kao što su rosiglitazon i pioglitazon, kod žena sa PCOS. Dosadašnje studije koje su obuhvatile pacijente sa tipom 2 šećerne bolesti, za razliku od metformina, pokazuju da rosiglitazon i pioglitazon mogu uzrokovati blago povećanje u telesnoj težini (72). Studije koje su sprovedene na životinjama pokazuju da primena rosiglitazona i pioglitazona tokom trudnoće može dovesti do fetalne retardacije (74). Ova komplikacija može biti posledica aktivacije PPAR sistema, koji je značajan za embrionalni razvoj. Iz ovih razloga primena rosiglitazona i pioglitazona u cilju indukcije ovulacije i naročito tokom trudnoće nije indikovana sve dok se ne sprovedu studije o njihovoj bezbednosti i efikasnosti kod ljudi.

D-chiro-inositol je insulinski senzitivizator čija se primena ispituje kod žena sa PCOS. D-chiro-inositol je fosfoglikan koji posreduje u delovanju insulina preko mehanizama koji obuhvataju enzime uključene u proces oksidativnog odnosno neoksidativnog iskorišćavanja glikoze (75). Deficit specifičnog D-chiro-inositol fosfoglikana može doprineti razvoju insulinske rezistencije. Upotreba D-chiro-inositola u sindromima insulinske rezistencije kao što je PCOS povezan sa gojaznošću predstavlja novu mogućnost u poboljšanju efekata delovanja insulina na nivou ovarijuma, naročito u smanjenju hiperandrogenizma. U jednoj placebo-kontrolnoj studiji pokazano je da primena ovog leka može dovesti do smanjenja insulina našte odnosno glikozo stimulisanog insulina, povećanja SHBG-a, smanjenja nivoa testosterona i uspostavljanja spontanih ovulatornih ciklusa (75).

Na kraju ovog poglavlja treba reći da redukcija telesne težine i primena insulinskih senzitivizatora, koji zajedno dovode do poboljšanja insulinske senzitivnosti, predstavljaju značajne terapijske procedure u poboljšanju fertiliteta, metaboličkoj kontroli tokom trudnoće kao i omogućavanju fiziološkog porođaja i rađanja zdrave dece kod gojaznih žena sa PCOS. Takođe smatra se da primena insulinskih senzitivizatora treba uvek da bude praćena i promenom životnog stila pacijentkinja koji sinergistički utiču na poboljšanje fertiliteta kod gojaznih pacijentkinja sa PCOS (3).

Primena antiandrogene terapije kod gojaznih žena sa PCOS

Antiandrogeni kao što su flutamid, finasterid, spirinolakton, ciproteron-acetat i GnRH agonisti se koriste u značajnoj meri u terapiji PCOS radi smanjenja nivoa cirkulišućih androgena i poboljšanja kliničkih manifestacija kao što su hirzutizam i menstrualni poremećaji (76,77). Androgeni su važan faktor u intermedijarnom metabolizmu i njihova ekscesivna sekrecija može biti povezan sa brojnim metaboličkim poremećajima uključujući insulinsku rezistenciju i dislipidemiju. Takođe, kao što je već napomenuto, hiperandrogenemija ima

važnu ulogu u razvoju abdominalnog tipa gojaznosti. Antiandrogeni značajno smanjuju nivo androgena (78), poboljšavaju sekreciju gonadotropina (79) i utiču pozitivno na hirzutizam (80). Nekoliko studija je pokazalo da anti-androgeni utiču i na poboljšanje lipidnog profila, ali još uvek nije dovoljno jasno da li njihova primena utiče na smanjenje insulinske rezistencije (79). Takođe još uvek nema dovoljno podataka o uticaju anti-androgena na menstrualne abnormalnosti, ovulaciju i fertilitet.

Kombinacija insulinskih senzitajzera, anti-androgena i promene životnog stila imaju sinergistički efekat u lečenju gojaznih žena sa PCOS zbog različitih i komplementarnih mehanizama delovanja. U preliminarnoj studiji koja je obuhvatila mlade žena sa normalnom telesnom težinom i PCOS pokazano je da kombinovana terapija metforminom i flutamidom ima sinergistički efekat u poređenju sa monoterapijom insulinske senzitivnosti i hiperandrogenizma (81). Slični rezultati su pokazani i kod gojaznih pacijentkinja sa PCOS koje su lečene kombinovanom terapijom metforminom i flutamidom (82). Metformin je lek koji je odgovoran prvenstveno za poboljšanje menstrualnih poremećaja, dok je flutamid bio odgovoran za poboljšanje hirzutizma i smanjenje količine visceralnog masnog tkiva. Ove studije pokazuju da antiandrogeni nisu prva linija terapije ukoliko je cilj poboljšanje menstrualnih poremećaja, uspostavljanje spontanijih ovulacija i koncepcija (3).

Gojaznost, indukcija ovulacije i fertilitet

Primena klomifen citrata, gonadotropina odnosno GnRH još uvek predstavlja standardnu terapiju hronične anovulacije. Klomifen citrat je veoma efikasan u uspostavljanju ovulacije odnosno koncepcije (83, 84). Gojaznost smanjuje efikasnost klomifena u uspostavljanju ovulacije odnosno koncepcije i gojazne žene obično zahtevaju višestruku terapiju klomifenom kao i primenu veće doze u cilju uspostavljanja ovulacije (84). Obzirom da je gojaznost povezana sa insulinskom rezistencijom i hiperinsulinemijom, smatra se da je visok nivo insulina uzrok neadekvatnog odgovora na terapiju klomifenom kod gojaznih žena sa PCOS. Nekoliko studija je pokazalo veću efikasnost kombinovane terapije metformina i klomifena u uspostavljanju ovulatornih ciklusa odnosno koncepcije kod gojaznih žena sa PCOS u odnosu na samostalnu primenu klomifena (60).

Takođe, u većoj grupi žena sa PCOS koje su bile klomifen rezistentne, pokazano je značajno poboljšanje stope ovulacije i koncepcije, nakon primene metformina (85). U studiji koja je obuhvatila 41 gojaznu ženu sa PCOS koje su bile klomifen-rezistentne, njih 39% je uspostavilo ovulatorne cikluse a 24% ostvarilo koncepciju, nakon primene kombinovane terapije metformina i klomifena (86). Slični rezultati su pokazani i u studijama koje su obuhvatile manji broj žena (87).

U studiji koja je ispitivala prediktore odgovora na klomifensku terapiju, uzete su u obzir brojne kliničke, endokrine i sonografske karakteristike za vreme inicijalnog skrininga anovulatornog infertiliteta. Pokazano je da hiperandrogenemija, gojaznost, veća zapremina ovarijuma i oligomenoreja mogu biti skrining parametri za neuspešnu terapiju klomifenom (88). Takođe pokazano je da su nivo insulina, insulin/glikoza odnos, leptin značajno viši dok je IGFBP-1 niži kod žena koje nisu ostvarile ovulaciju nakon primene klomifena (89).

Može se zaključiti da su insulinska rezistencija i gojaznost važni prediktori anovulatornog odgovora za vreme indukcije ovulacije klomifenom.

Gojazne žene sa PCOS takođe pokazuju neadekvatan odgovor na primenu gonadotropina i često zahtevaju veće doze u cilju indukcije ovulacije u odnosu na kontrolnu grupu sa normalnom telesnom težinom (90). Visoke doze gonadotropina koje se kod ovih žena primenjuju u cilju indukcije ovulacije mogu izazvati hiperstimulacioni sindrom i pojavu multiplih trudnoća. Različit odgovor na primenu gonadotropina kao i visoke doze gonadotropina potrebne za nastanak ovulacije kod gojaznih žena sa PCOS u odnosu na normalno uhranjene žene sa PCOS se ne mogu objasniti smanjenom raspoloživošću leka kod gojaznih obzirom da su vrednosti FSH za vreme hMG terapije često više u odnosu na normalno uhranjene žene sa PCOS (91). Insulinska rezistencija se i u ovom slučaju smatra važnim faktorom koji utiče na slabiji odgovor tokom primene terapije gonadotropinima. Pokazano je da je količina hMG potrebna za indukciju ovulacije kod žena sa PCOS u pozitivnoj korelaciji sa BMI i koncentracijom insulina odnosno u negativnoj korelaciji sa nivoom IGFBP-1 (92). Multiple regresione analize su pokazale da je nivo insulina najvažniji faktor koji utiče na dozu hMG potrebnu za indukciju ovulacije. Takođe, poređenjem insulin-rezistentnih i insulin-senzitivnih PCOS žena utvrđeno je da insulin-rezistentne žene zahtevaju veće doze FSH kao i ponavljane terapije istim u cilju postizanja folikularne maturacije. Kod insulin-rezistentnih žena sa PCOS utvrđena je i niža stopa koncepcije, bez obzira na telesnu težinu (93).

Postoji nekoliko studija koje su ispitivale efekat kombinovane terapije metformin/gonadotropini u terapiji infertiliteta kod klomifen-rezistentnih žena sa PCOS. U jednoj od takvih studija je pokazano da kombinovana terapija sa metforminom nije značajno uticala na poboljšanje ovulacije i koncepcije kod ovih žena (94).

Pored efekata kombinovane terapije na infertilitet kod žena sa PCOS, evaluran je i efekat ovarijalne elektrokauterizacije na odgovor gonadotropne stimulacije kod klomifen-rezistentnih žena sa PCOS. Tom prilikom je pokazana povećana ovarijalna senzitivnost, veća stopa ovulacije i koncepcije (95). Potrebno je sprovesti još studija u cilju evaluacije efekata ovarijalne elektrokauterizacije i primene metformina u kombinaciji sa gonadotropinskom terapijom kod infertilnih žena sa PCOS.

Nekoliko studija je ispitivalo efekat pulsatilne terapije GnRH analogima. Bringer i sar. su kod klomifen-rezistentnih žena sa PCOS, pokazali da gojaznost negativno utiče na efikasnost pulsatilne GnRH terapije u cilju postizanja maturacije folikula (96). Druge studije su poredile efikasnost pulsatilne GnRH terapije kod žena sa različitim poremećajima ovulacije i pokazano je da gojaznost ima negativan uticaj na stopu ovulacije kod žena sa PCOS ali je bez značajnog uticaja na ishod terapije kod hipogonadotropnih pacijentkinja (97). Smatra se da su hiperinsulinemija i hiperandrogenizam najvažniji faktori odgovorni za slabiju efikasnost pulsatilne GnRH terapije kod gojaznih žena sa PCOS.

U zaključku treba napomenuti, da dosadašnji rezultati studija govore u prilog toga da gojaznost i insulinska rezistencija smanjuju efikasnost primene gonadotropina odnosno terapije GnRH analogima na infertilitet kod žena sa PCOS (3).

Gojaznost i asistiranje reproduktivne tehnologije

IVF i ICSI predstavljaju terapiju izbora nakon farmakološkog neuspaha indukcije ovulacije. I u ovom slučaju gojaznost naročito abdominalni tip, negativno utiče na ishod IVF ili ICSI (98). Ispitivanje uticaja insulinske rezistencije i kompenzatorne hiperinsulinemije na ovarijalni odgovor tokom IVF ili ICSI, je pokazalo da insulin rezistentne infertilne žene sa PCOS zahtevaju više doze FSH i imaju niže vrednosti estradiola tokom ovarijalne stimulacije u poređenju sa ženama koje imaju normalnu insulinsku senzitivnost (99). U retrospektivnoj studiji koja je obuhvatila 46 klomifen-rezistentnih žena sa PCOS koje su prošle 60 ciklusa IVF sa ICSI terapijom i istovremenom primenom metformina registrovan je ekvivalentan broj dominantnih folikula, ali značajno niži ukupni broj folikula, više zrelih oocita, viša stopa fertilizacije i koncepcije (100). Veći broj spontanih prekida trudnoće, kod pacijentkinja na terapiji IVF ili ICSI, je pokazan kod gojanih pacijentkinja. Gojazne žene imaju manji broj oocita i smanjeni kvalitet embriona tokom transfera, čime se može objasniti povećan rizik od spontanih pobačaja (99).

Potrebno je sprovesti više kontrolnih studija u ovoj oblasti u cilju evaluacije uticaja redukcije količine masnog tkiva odnosno korekcije insulinske rezistencije primenom insulinskih senzitivajzera na poboljšanje odgovora na terapiju IVF i ICSI kod gojaznih pacijentkinja.

LITERATURA

1. World Health Organization (1997) Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, WHO/NUT/NCD/98.1
2. Pasquali R, Pelusi C, Genghini S et al. Obesity and reproductive disorders in women. *Human Reproduction Update*, 2003; 9: 359-372.
3. Pasquali R, Vicennati V, Pagotto U et al. Endocrine determinants of fat distribution. In: Bray GA, Bouchard C, editors. *Handbook of obesity*. 2nd ed. New York: Maecel Dekker Inc; 2004. p.671-92.
4. Gosman GG, Heather IK et Legro RS. Obesity and the role of gut and adipose hormones in female reproduction. *Human Reproduction Update*, 2006; 12: 585-601.
5. Stein IF and Leventhal ML. Amenorrhea associated with bilateral polycystic ovaries. *Am. J. Obstet. Gynecol*, 1934; 29: 181-191.
6. Rogers J and Mitchell GW. The relation of obesity to menstrual disturbances. *N. Engl. J. Med.*, 1952; 247: 53-56.
7. Hartz AJ, Barboriak PN, Wong A et al. The association of obesity with infertility and related menstrual abnormalities in women. *Int. J.Obesity*, 1979; 3: 57-77.
8. Azzis R. Reproductive endocrinologic alterations in female asymptomatic obesity. *Fertil. Steril.*, 1989; 52: 703-725.
9. Frisch RE. Pubertal adipose tissue: is it necessary for normal sexual maturation? Evidence from the rat and human female. *Fed.Proc.*, 1980; 39: 2395-2400.
10. Frisch RE and McArthur JW. Menstrual cycle: fatness as a determinant of minimum weight for height necessary for their maintenance or onset. *Science*, 1974; 185: 949-951.

11. Farooqi IS, Jebb SA, Langmack G et al. Effects of recombinant leptin therapy in a child with congenital leptin deficiency. *N. Engl. J. Med.* 1999; 341: 879-884.
12. O'Raily S. Life without leptin. *Nature*, 1998; 392: 330-331.
13. Montemagno U, Contaldo F et Martinelli P et al. *Medical Complications of Obesity*. Academic press, LONDON, 1979; pp: 227-283.
14. Norman RJ and Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod. Fertil. Dev.*, 1998; 10: 55-63.
15. Pasquali R, Casimirri F, Antenucci D et al. Relationship between onset of obesity and onset oligomenorrhea in females with obesity and polycystic ovaries. In Flagmini C, Venturoli S and Givens, Givec (eds), *Adolescence in females*. Year Book Medical Publisher, Chicago, pp. 363-365.
16. Lake JK, Power C and Cole TJ. Women's reproductive health-the role of body mass index in early and adult life. *Int. J. Obesity*, 1997; 21: 432-438.
17. Rich-Edwards JA, Goldman MB, Willet WC et al. Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory dysfunction. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1994; 71: 171-177.
18. Zaadstra BM, Seidell JC et Van Noord PA. Fat and female fecundity: prospective study of effect of body fat distribution on conception rates. *Br. Med. J.*, 1993; 306: 484-487.
19. Franks S. Polycystic ovary syndrome: a changing perspective. *Clin. Endocrinol.*, 1989; 31: 87-120.
20. Pasquali R, Casimirri F et Plate L. Characterization of obese women with reduced sex hormone-binding globulin concentrations. *Horm. Metab. Res.*, 1990; 22: 303-306.
21. VonShoultz B and Calstrom K. On the regulation of sex-hormone-binding globulin. A challenge of old dogma and outlines of an alternative mechanism. *J. Steroid Biochem.*, 1989; 32: 327-334.
22. Kirschaner MA, Samojlik E, Drejka M et al. Androgen-estrogen metabolism in women with upper body versus lower body obesity. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990; 70: 473-479.
23. Evans DJ, Hoffmann RG, Kalkoff RK et al. Relationship of androgenic activity to body fat topography, fat cell morphology and metabolic aberrations in premenopausal women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1990; 57: 304-310.
24. Pasquali R, Vicennati V, Pagotto U. Endocrine determinants of fat distribution. In: Bary, GA, *Handbook of Obesity*, 2nd edition. Marcel Dekker, New York.
25. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S et al. Insulin and androgen relationship with abdominal body fat distribution in women with and without hyperandrogenism. *Horm. Res.*, 1993; 39: 179-187.
26. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr. Rev.*, 2000; 21: 697-738.
27. Dunaif A. Insulin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanisms and implications for pathogenesis. *Endocr. Rev.*, 2000; 18: 774-800.
28. Conway GS, Agrawal R, Betteridge DJ et al. Risk factors for coronary artery disease in lean and obese women with the polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol.*, 1992; 37: 119-125.

29. Fedorcsak P, Storeng R, Dale PO et al. Obesity is a risk factor for early pregnancy loss after IVF or ICSI. *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, 2000b; 79: 43-48.
30. Cresswell JL, Barker DJ, Osmond C et al. Fetal Growth, length of gestation, and polycystic ovaries in adult life. *Lancet*, 1997; 350: 1131-1135.
31. Abbott DH, Dumesic DA et Franks S. Developmental origin of polycystic ovary syndrome a hypothesis. *J. Endocrinol.*, 2002; 174: 1-5.
32. Poretsky L, Cataldo NA, Rosenwaks Z et al. The insulin-related ovarian regulatory system in health and disease. *Endocr. Rev.*, 1999; 20: 535-582.
33. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V et al. Obesity and polycystic ovary syndrome. *Int. J. Obesity*, 2002a; 26: 883-896.
34. Yen SSC. The polycystic ovary syndrome. *Clin. Endocrinol. (Oxf)*, 1980; 12: 177-208.
35. Feldman M, Kiser RS, Unger RH et al. B endorphin and the endocrine pancreas. Studies in healthy and diabetic human beings. *N. Engl. J. Med.*, 1983; 308: 349-353.
36. Giuliano D, Cozzolino D and Torella R. Arguments for a role of opioid peptides in some pathogenetic events of obesity. In: Lardy, H. And Stratmen F. (eds), *Hormones, Thermogenesis, and Obesity*. Elsevier Science, New York, pp. 209-218.
37. Pasquqli R, Cantobelli S, Casimirri F et al. The role of the opioid peptides in the development of hyperinsulinemia in obese women with abdominal body fat distribution. *Metabolism*, 1992; 41: 763-767.
38. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 292-295.
39. Campfield LA, Smith FJ and Burn P. The OB protein (leptin) pathway a link between adipose tissue mass and central neural networks. *Horm. Metab. Res.*, 1996; 28: 619-632.
40. Friedman JM and Halaas JL. Leptin and regulation of body weight in mammals. *Nature*, 1998; 395: 763-770.
41. Ahima RS and Flier JS. Leptin. *Annu. Rev. Physiol.*, 2000; 62: 413-437.
42. Spicer LJ and Francisco CC. The adipose obese gene product, leptin: evidence of a direct inhibitory role in ovarian function. *Endocrinology*, 1997; 138: 3374-3379.
43. Agarwal SK, Vogel K, Weistman SR et al. Leptin antagonizes the insulin-like growth factor-I augmentation of steroidogenesis in granulosa and theca cells of the human ovary. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999; 84: 1072-1076.
44. Duggal PS, Van Der Hoek KH, Milner CR et al. The in-vivo and in-vitro effects of exogenous leptin on ovulation in rat. *Endocrinology*, 2000; 141: 1971-1976.
45. Brzechffa PR, Jakimiuk AJ, Agarwal SK et al. Serum immunoreactive leptin concentrations in women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996; 81: 4166-4169.
46. Vicennati V, Gambineri A, Calzoni F et al. Serum leptin in obese women with polycystic ovary syndrome is correlated with body weight and fat distribution but not with androgen and insulin levels. *Metabolism*, 1998; 47: 988-992.
47. Howard AD, Feighner SD, Cully DF et al. A receptor in pituitary and hypothalamus that functions in growth hormone release. *Science*, 1996; 273: 974-977.

48. Arvat E, Di Vito L, Broglio F et al. Preliminary evidence that ghrelin, the natural GH secretagogue (GHS)-receptor ligand, strongly stimulates GH secretion in humans. *J. Endocrinol. Invest.*, 2000; 23: 493-495.
49. Kojima M, Hosoda H, Date Y et al. Ghrelin is a growth hormone releasing acylated peptide from stomach. *Nature*, 1999; 402: 656-660.
50. Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature*, 2000; 407: 908-913.
51. Tschop M, Weyer C, Tataranni AP et al. Circulating ghrelin levels are decreased in human obesity. *Diabetes*, 2002; 50: 707-709.
52. Pagotto U, Gambineri A, Vicennati V et al. Ghrelin, obesity and polycystic ovary syndrome: correlations with insulin resistance and androgen levels. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 5625-5629.
53. Papotti M, Ghe C, Cassoni P et al. Growth hormone secretagogue binding sites in peripheral human tissues. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 3803-3807.
54. Tena-Sempere M, Barreiro ML, Gonzales LC et al. Novel expression and functional role of ghrelin in rat testis. *Endocrinology*, 2002; 143: 717-725.
55. Pasqualli R, Gambineri A. Treatment of the polycystic ovary syndrome with lifestyle intervention. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes*, 2002; 9: 459-468.
56. Pasquali R, Cantobelli S, Casimiri F et al. Clinical and hormonal characteristics of obese amenorrheic hyperandrogenic women before and after weight loss. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1989; 68: 173-179.
57. Moran LJ, Noakes M, Clifton PM et al. Dietary composition in restoring reproductive and metabolic physiology in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003; 88: 812-819.
58. Bailey CJ, Turner RC. Metformin. *N. Engl. J. Med.*, 1996; 334: 574-579.
59. Leihmann JM, Moore LB, Smith Oliver TA et al. An antidiabetic thiazolidinedione is a high affinity ligand for peroxisome proliferation-activated receptor γ (PPAR γ). *J. Biol. Chem.*, 1995; 270: 12953-12956.
60. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Evans WS et al. Effects of metformin on spontaneous and clomiphene- induced ovulation in the polycystic syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1998b; 338: 1876-1880.
61. Velazquez EM, Mendoza S, Hamer T et al. Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinaemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism*, 1994; 43: 647-654.
62. Diamanthi-Kandarakis E, Kouli C, Tsianateli T et al. Therapeutic effects of metformin of insulin resistance and hyperandrogenism in polycystic ovary syndrome. *Eur. J. Endocrinol. Metab.*, 1998a; 138: 269-274.
63. Ibanez L, Valls C, Ferrer A et al. Sensitization to insulin induces ovulation in obese adolescents with anovulatory hyperandrogenism. *J Clin. Endocrinol. Metab.*, 2001; 86: 3595-3598.

64. Pasquali R, Gambineri A, Biscotti D et al. Effect of long term treatment with metformin added to hypocaloric diet on body composition, fat distribution, and androgen and insulin levels in abdominally obese women with and without the polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2000; 85: 2767-2774.
65. Fleming R, Hopkinson ZE, Wallace RE et al. Ovarian function and metabolic factors in women with oligoamenorrhea treated with metformin in a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 569-574.
66. Glueck CJ, Phillips H, Cameron D et al. Continuing metformin throughout pregnancy in women with polycystic ovary syndrome appears to safely reduce first-trimester spontaneous abortion: a pilot study. *Fertil. Steril.*, 2001; 75: 46-52.
67. Jakubowicz DJ, Iuorno MJ, Jakubowicz S et al. Effects of metformin on early pregnancy loss in polycystic ovary syndrome. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2002; 87: 524-529.
68. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N et al. Pregnancy outcomes among women with polycystic ovary syndrome treated with metformin. *Hum. Reprod.*, 2002; 17: 2858-2864.
69. Velazquez EM, Mendoza SG, Wang P et al. Metformin therapy is associated with a decrease in plasma plasminogen activator inhibitor-1, lipoprotein (a), and immunoreactive insulin levels in patients with the polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 1997a; 46: 454-457.
70. Glueck CJ, Wang P, Goldenberg N et al. Treatment of polycystic ovary syndrome with insulin-lowering agents. *Expert. Opin. Pharmacother.*, 2002a; 3: 1177-1189.
71. Denno KM and Sadler TW. Effects of the biguanide class of oral hypoglycemic agents on mouse embryogenesis. *Teratology*, 1994; 49: 260-266.
72. Dunaif A, Scott D, Finegood D et al. The insulin-sensitizing agent troglitazone improves metabolic and reproductive abnormalities in the polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, 1996; 81: 942-947.
73. Azziz R, Ehrmann E, Legro RS et al. Troglitazone improves ovulation and hirsutism in the polycystic ovary syndrome: a multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab*, 2001; 86: 1626-1632.
74. Iuorno MJ and Nestler JE. Insulin lowering drugs in polycystic ovary syndrome. *Obstet Gynecol Clin North Am*, 2001; 28: 153-164.
75. Nestler JE, Jakubowicz DJ, Reamer P et al. Ovulatory and metabolic effects of D-chiro-inositol in the polycystic ovary syndrome. *N. Engl. J. Med.*, 1999; 340: 1314-1320.
76. Diamanti Kandarakis E, Mitrakou A, Hennes MM et al. Insulin sensitivity and anti-androgenic therapy in women with polycystic ovary syndrome. *Metabolism*, 1995; 44: 525-531.
77. Moghetti P, Tosi F, Castello R et al. The insulin resistance in women with hyperandrogenism is partially reversed by antiandrogen treatment: evidence that androgens impair insulin action in women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996; 81: 952-960.
78. Falsetti L, Gambera A and Tisi G. Efficacy of the combination ethinyl estradiol and cyproterone acetate on endocrine, clinical and ultrasonographic profile in polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 2001; 16: 36-42.

79. Mastorakos G, Koliopoulos C and Creatsas G. Androgen and lipid profiles in adolescents with polycystic ovary syndrome who were treated with two forms of combined contraceptives. *Fertil. Steril.*, 2002; 77: 919-927.
80. Dahlgren E, Landin K, Krotkiewski M et al. Effects of two antiandrogen treatments on hirsutism and insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 1998; 13: 2706-2711.
81. Ibanez L, Valls C, Ferrer A et al. Additive effects of insulin-sensitizing and anti-androgen treatment in young, non obese women with hyperinsulinism, hyperandrogenism, dyslipidemia and anovulation. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 87, 2870-2874.
82. Gambineri A, Pelusi C, Vicennati V et al. Flutamide and Metformin added to low-calorie diet in the treatment of obese women with PCOS. 9th International Congress of Obesity, San Paulo, Brasil. *Int. J. Obesity*, 2002b; 26: S81.
83. Hammond MG, Halme JK, Talbert LM. Factors affecting the pregnancy rate in clomifene citrate induction ovulation. *Obstet. Gynecol.*, 1983; 62: 196-202.
84. Kousta E, White DM, Franks S. Modern use of clomifene citrate in induction of ovulation. *Hum. Reprod. Update*, 1997; 3: 359-365.
85. Koack M, Caliskan E, Simsir C et al. Metformin therapy improves ovulatory rates, cervical scores and pregnancy rates in clomiphene citrate-resistant women with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 2002; 77: 101-106.
86. Parsanezhad ME, Albrozi S, Zarei A et al. Insulin resistance in clomiphene responders and non-responders with polycystic ovary syndrome and therapeutic effects of metformin. *Int. J. Gynecol. Obstet.*; 2001; 75: 43-50.
87. Vandermolen DT, Ratts VS, Evans WS et al. Metformin increases the ovulatory rate and pregnancy rate from clomiphene citrate in patients with polycystic ovary syndrome who are resistant to clomiphene citrate alone. *Fertil. Steril.*, 2001; 75: 310-315.
88. Imani B, Ejikamns MJ, Te Velde ER et al. Predictors of patients remaining anovulatory during clomiphene citrate induction of ovulation in normogonadotropic oligomenorrheic infertility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998; 83: 2361-2365.
89. Imani B, Ejikemans MJ, Jong FH et al. Free androgen index and leptin are the most prominent endocrine predictors of ovarian response during clomiphene citrate induction ovulation in normogonadotropic oligoamenorrheic infertility. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; 85: 676-682.
90. White DM, Polson DW, Kiddy D et al. Induction of ovulation with low dose gonadotropins in polycystic ovary syndrome: an analysis of 109 pregnancies in 225 women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1996; 81: 3821-3824.
91. Fridstom M, Sjoblom P, Pousette A et al. Serum FSH levels in women with polycystic ovary syndrome during ovulation induction using down-regulation and urofollitropin. *Eur. J. Endocrinol.*, 1997; 136: 136: 488-492.
92. Homburg R, Orvieto R, Bar-Hava I et al. Serum levels of insulin like growth factor 1, IGF binding protein 1 and insulin and response to human menopausal gonadotrophin in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 1996; 11: 716-719.

93. Dale PO, Tanbo T, Haug E et al. The impact of insulin resistance on the outcome of ovulation with low dose follicle stimulating hormone in women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 1998; 13: 567-570.
94. Yarali H, Yildiz BO, Demiroglu A et al. Co-administration of metformin during rFSH treatment in patients with clomiphene citrate-resistant polycystic ovarian syndrome: a prospective randomized trial. *Hum. Reprod.*, 2002; 17: 289-294.
95. Farhi J, Soule S, Jacobs HS. Effect of laparoscopic ovarian electrocautery on ovarian response and outcome of treatment with gonadotropins in clomiphene citrate-resistant patients with polycystic ovary syndrome. *Fertil. Steril.*, 1995; 64: 930-953.
96. Bringer J, Hedon B, Jaffiol C et al. Influence of the frequency of gonadotropin-releasing hormone (GnRH) administration on ovulatory responses in women with anovulation. *Fertil. Steril.*, 1985; 44: 42-48.
97. Filacori M, Flamigni C, Meriggiola MC et al. Endocrine response to determine the clinical outcome of pulsatile gonadotropin-releasing hormone ovulation induction in different ovulatory disorders. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1991; 72: 965-972.
98. Dale PO, Tanbo T, Abyholm T. In vitro fertilization in infertile women with polycystic ovary syndrome. *Hum. Reprod.*, 1998; 6: 238-241.
99. Fedoresak P, Dale PO, Storeng R et al. The impact of obesity and insulin resistance on the outcome of IVF or ICSI in women with polycystic ovarian syndrome. *Hum. Reprod.*, 2001; 16: 1086-1091.
100. Stadtmayer LA, Toma SK, Riehl RM et al. Metformin treatment of patients with polycystic ovary syndrome undergoing in vitro fertilization improves outcomes and is associated with modulation of the insulin-like-growth factors. *Fertil. Steril.*, 2001; 75: 505-509.

GOJAZNOST I TRUDNOĆA

Miloš Cvetković¹, Jelena Micić¹, Maja Antić², Aleksandar Četković¹

¹ Institut za ginekologiju i akušerstvo KCS, Beograd, ² KBC „Dr Dragiša Mišović“

Adresa autora:

Prof Dr Miloš Cvetković,

Institut za ginekologiju i akušerstvo, Klinički centar Srbije, 11000 Beograd, Višegradska 26.

OBESITY AND PREGNANCY

Miloš Cvetković¹, Jelena Micić¹, Maja Antić², Aleksandar Četković¹

¹ Institute of Gynecology, Clinical Center of Serbia, ² Clinical center, „Dr Dragiša Mišović“

Author's address:

Miloš Cvetković,

Institute of Gynecology, Clinical Center of Serbia, Višegradska 26, 11 000 Beograd

SAŽETAK

Gojaznost je danas najčešći zdravstveni problem i drugi vodeći uzrok smrti u zapadnim zemljama i njen uticaj na opšte zdravlje ubrzano raste. Gojaznost je takođe postala čest i važan faktor rizika komplikacija u trudnoći. Najčešće komplikacije gojaznih trudnica su hipertenzivni poremećaji, gestacijski dijabetes melitus, veća incidencija carskog reza i postpartalnih ili postoperativnih infekcija, postpartalnih hemoragija i embolija pluća. Neonatalni ishod kod gojaznih uključuje povećanu učestalost mrtvorodenosti, kongenitalnih anomalija i makrozomije.

Ključne reči: gojaznost, trudnoća.

ABSTRACT

Obesity is presently the most prevalent health threat and the second leading cause of death in the western world and its influence on general health is rapidly increasing. Obesity has also developed as a frequent and major risk factor for pregnancy complications. Complications often encountered in obese pregnant women are hypertensive disorders, gestational diabetes mellitus, increased incidence of caesarean section and postpartum and postoperative infections, postpartum haemorrhage and pulmonary embolism. Neonatal consequences of obesity include an increased rate of stillbirth, congenital anomalies and macrosomia.

Key words: obesity, pregnancy.

UVOD

Gojaznost se može definisati kao poremećaj stanja zdravlja u kojem postoji povećanje telesne masti. Najčešće se definiše indeksom telesne mase (BMI), koji predstavlja težinu u kilogramima podeljenu sa kvadratom visine u metrima. Etiološki, smatra se da gojaznost nastaje kao posledica kombinacije hereditarnih faktora i stila života. Razlika između prevalencije u različitim zemljama je velika, i varira od 10 do 25 %.

Četrdesetih godina prošlog veka objavljene su prve studije o trudnoći gojaznih žena, navodeći da gojaznost povećava rizik pojave komplikacija u trudnoći. Od tada, brojne studije su skoro u potpunosti razjasnile ovaj problem (1).

Gojaznost i reprodukcija

Efekti gojaznosti se manifestuju u skoro svakom aspektu reproduktivnog života žene, bilo kao metaboličke ili reproduktivne komplikacije ili kao tehnički problemi od značaja za kliničku praksu, kao što su teškoće u izvođenju ultrasonografskih pregleda ili operativnih zahvata. Danas se smatra da je prekonceptiona prekomerna telesna težina najčešći faktor visokog rizika u trudnoći.

Koristeći klasifikaciju gojaznosti Svetske zdravstvene organizacije, baziranu na indeksu telesne mase, zaključeno je da stepen relativnog rizika komplikacija u trudnoći raste u direktnoj korelaciji sa stepenom gojaznosti (7).

Klasifikacija	BMI (kg/m ²)	Rizik u trudnoći
normalna težina	18.5-24.9	bez povišenog rizika
prekomerna težina	25.0-29.9	bez povišenog rizika
gojazni I	30.0-34.9	lako povišen rizik
gojazni II	35.0-39.9	umereno povišen rizik
gojazni III	> 40	značajno povišen rizik

Tabela 1. Klasifikacija gojaznosti Svetske zdravstvene organizacije

Kalkulacija indeksa telesne mase se bazira na težini pre trudnoće ili u ranoj trudnoći. Kod 50% trudnica, BMI ne pokazuje značajni rast tokom trudnoće, dok kod drugih 50%, BMI raste za više od 5 kg/m². Indeks telesne mase na osnovu telesne težine u trudnoći nije od značaja jer ne daje podatke o tome da li se težina menja kao rezultat promena ukupne telesne težnosti, telesne masti ili slobodne masti. U poređenju sa mršavim ženama, akumulacija telesne masti tokom trudnoće kod gojaznih žena je relativno manja, što sugeriše da indeks telesne mase (BMI) gojaznih trudnica ne odražava konstantnu korelaciju između BMI i telesne masti, što nije slučaj kod žena koje nisu gojazne (8).

Komplikacije u trudnoći

Pre trudnoće, komplikacije koje sa sobom nosi gojaznost variraju od menstrualnih poremećaja do infertiliteta. Prema većini studija, najprediktivniji faktor lošeg ishoda indukcije ovulacije gonadotropinima žena sa normogonadotropnim anovulatornim infertilitetom je gojaznost. Takođe, incidencija spontanih pobačaja je tri puta veća kod gojaznih žena, kao i rizik fetalnih anomalija, kao što su spina bifida i omfalocela. Anomalije srca fetusa i multiple anomalije su dva puta češće u populaciji gojaznih žena. Uz to, preporučena prevencija folnom kiselinom ne smanjuje povišeni rizik defekata neuralne tube kod gojaznih.

Kasnije u trudnoći, kod gojaznih se javlja povišen rizik antenatalnih, intrapartalnih i postnatalnih komplikacija, sa stepenom relativnog rizika u pozitivnoj korelaciji sa stepenom gojaznosti (8). Ove komplikacije su:

1. Antenatalne:
 - produženo trajanje trudnoće
 - gestacijski dijabetes melitus

- hipertenzija, preeklampsija
- poremećaj rasta fetusa, makrozomija ili restrikcija intrauterinog rasta
- nedijagnostikovane fetalne anomalije

2. Intrapartalne:

- zastoj napredovanja porođaja
- distocija ramena
- teškoće u kardiokografskom monitoringu
- neadekvatna analgezija
- hitni carski rezovi
- tehnički otežan carski rez, sa pridruženim povećanim morbiditetom i mortalitetom

3. Postpartalne:

- infekcije i dehiscencije rane posle operativnog završavanja porođaja
- tromboembolijske komplikacije

Trajanje trudnoće

Uticao gojaznosti na trajanje trudnoće nije sa sigurnošću potvrđen. Većina studija je pokazala jasnu vezu između maternalnog indeksa telesne mase i prevremenog porođaja, pri čemu se incidencija spontanog prevremenog porođaja smanjuje od 16.6% kod mršavih žena do 5.2% kod stepena II i III gojaznih žena. Druge studije su pokazale čak 2-10 puta nižu incidenciju prevremenog porođaja kod gojaznih žena u poređenju sa ženama koje nisu gojazne. Nasuprot tome, prevalencija porođaja posle 42. nedelje gestacije je skoro dva puta veća kod gojaznih. Uzrok ovog fenomena nije još uvek rasvetljen. Kombinacija moguće manje incidencije prevremenog porođaja, veće incidencije postterminskog porođaja i češće neadekvatne kontrakcije u prvoj fazi porođaja sugeriraju uticaj gojaznosti na aktivnost miometrijuma (2,5,16).

Gestacijski dijabetes melitus

Gestacijski dijabetes melitus predstavlja poremećenu toleranciju ugljenih hidrata koja se po prvi put dijagnostikuje u trudnoći. Rizik razvoja gestacijskog dijabetesa direktno zavisi od ekscesivne težine pre trudnoće. Povećana insulinska rezistencija, bez kliničkih manifestacija, postoji prekonceptivno kod gojaznih žena. Trudnoća, sa fiziološkim povećanjem insulinske rezistencije, dodatno povećava potrebe za insulinom, pa se nivoi insulina značajnije povećavaju kod gojaznih trudnica, ali ovaj kompenzatorni mehanizam nije uvek dovoljan. Rizik razvoja gestacijskog dijabetesa je 1.8-6.5 puta veći kod gojaznih, sa incidencijom od 6-11%. Imajući u vidu visoku prevalenciju gestacijskog dijabetesa kod gojaznih žena, skrining bi trebalo sprovesti od 20. nedelje gestacije i ponavljati u regularnim intervalima.

Žene sa gestacijskim dijabetesom imaju povišen rizik razvoja preeklampsije. Gojaznost je najznačajniji zajednički činilac ove veze (3,4,10).

Trudnoćom indukovana hipertenzija i preeklampsija

Incidencija trudnoćom indukovane hipertenzije (PIH) i preeklampsije je pod uticajem prekomerne težine majke. Od mršavih do gojaznih žena, prevalencija trudnoćom indukovane hipertenzije povećava se linearno sa rastom prekonceptcionog indeksa telesne mase. U kliničkoj praksi, to znači da incidencija preeklampsije raste od 3-4% kod žena normalne težine do više od 15% kod gojaznih težeg stepena. Jedno od mogućih objašnjenja može biti disfunkcija endotela, kao posledica hronične hipertrigliceridemije gojaznih. Bazirano na linearnom modelu, smanjenje težine pre trudnoće za 1 kg/m² može smanjiti učestalost preeklampsije za 0.54%.

Jedan od oblika preeklampsije, HELLP sindrom (hemoliza, povećanje jetrinih enzima, trombocitopenija), verovatno nije pod uticajem maternalne težine. Do sada je samo jedna studija opisala ovu vezu.

Najozbiljnija komplikacija preeklampsije, eklampsija, javlja se sa učestalošću koja takođe linearno raste sa indeksom telesne mase. Ova učestalost nije veća od očekivane na osnovu povećane incidencije preeklampsije, dok se kod žena sa HELLP sindromom, eklampsija javlja predominantno kod žena sa manjom telesnom težinom (10).

Rast fetusa

Gojazne žene imaju 1.4-18 puta povećan rizik nastanka makrozomije fetusa. Pregestacijski dijabetes i prekonceptcijska gojaznost nezavisno utiču na rast fetusa. Pregestacijski dijabetes ima najveći uticaj na rast kod mršavih i žena normalne težine. Sa porastom indeksa telesne mase, težina fetusa je većim delom determinisana pregestacijskom gojaznošću. Ovo je u skladu sa nalazom da prevencija makrozomije normalizacijom maternalne glikemije nije efikasna kod gojaznih žena. Posledično, može se očekivati manji broj dece male za gestacijsku starost kod gojaznih žena, što su velike epidemiološke studije i potvrdile.

Dodatno, kod gojaznih, kao i kod žena normalne telesne težine, težina koju trudnica dobije tokom trudnoće direktno se odražava na težinu novorođenčeta. Svaki dodatni kilogram u trudnoći povećava težinu novorođenčeta za 44.9 g kod mršavih žena, 22.9 g kod žena normalne težine i 11.9 g kod gojaznih. Da bi se izbegle neonatalne komplikacije, treba ograničiti prirast telesne težine kod žena prekomerne težine i gojaznih. Tako, žene sa BMI manjim od 20 kg/m² bi trebalo da dobiju 12.5-18 kg tokom trudnoće, žene sa BMI u granicama normale (20-25 kg/m²) 11.5-16 kg, i žene sa prekomernom težinom (BMI 25-29 kg/m²) 7-11.5 kg. Gojaznim ženama (BMI > 29 kg/m²) se preporučuje porast telesne mase u trudnoći od 6 kg. Na žalost, ovo nije efikasno u sprečavanju nastanka makrozomije fetusa gojaznih žena zbog manjeg uticaja maternalnog prirasta telesne težine na rast fetusa u ovoj grupi trudnica (12,13,14).

Mrtvorodenost

Gojazne trudnice imaju dva puta veći rizik iznenadne neobjašnjene intrauterine smrti ploda i ovaj rizik raste linearno sa pregestacijskom težinom nezavisno od starosti trudnoće. Veća učestalost gestacijskog dijabetesa i preeklampsije delom objašnjava ovu pojavu (13,14).

Kongenitalne anomalije

Brojne studije su pokazale češću pojavu kongenitalnih anomalija kod gojaznih trudnica, sa učestalošću od oko 11%, dok je incidencija u opštoj populaciji 4%. Najčešće malformacije su spina bifida i drugi defekti neuralne tube, zatim omfalocela, anomalije fetalnog srca i multiple anomalije. Mogući uzročni faktori veće incidence fetalnih anomalija kod gojaznih su poremećeni kontrolni mehanizmi glikoregulacije, subklinički dijabetes melitus, maternalna malnutricija zbog dijetetskog režima tokom perikonceptcionog i perioda rane trudnoće. Nekoliko studija je pokazalo da multivitaminski dodatak dijetetskom režimu ne eliminiše povišeni rizik kongenitalnih anomalija kod gojaznih, dok se kod žena normalne težine na ovaj način incidencija uspešno smanjuje. Zbog ovih činjenica, potreban je intenzivan skrining fetalnih strukturalnih anomalija svih gojaznih trudnica (17).

Intrapartalne komplikacije

Gojaznost je udružena sa 1.7-2.2 puta većom učestalošću indukcije porođaja, uglavnom zbog veće incidencije makrozomije i drugih komplikacija u trudnoći.

Napredovanje porođaja žena prekomerne težine i gojaznih je značajno sporije u odnosu na žene normalne težine. Težina majke je u korelaciji sa produženim porođajem i sporijom cervikalnom dilatacijom. Neadekvatne kontrakcije uterusa su uočene u prvoj fazi porođaja, bilo spontanog ili indukovano. Posle dilatacije od 6 cm, napredovanje porođaja je slično kod gojaznih i žena normalne težine, pa tokom druge faze porođaja, gojazne žene imaju slične profile intrauterinog pritiska kao i žene normalne težine.

Intrapartalni poremećaji srčane akcije fetusa, akcidenti pupčanika i mekonijalna plodova voda češće se javljaju kod gojaznih žena u porođaju.

Prema većini studija, operativno završeni vaginalni porođaji nisu češi kod gojaznih, uprkos većoj učestalosti makrozomije, što se objašnjava većom incidencijom carskih rezova kod gojaznih trudnica.

Fatalna distocija ramena često se viđa kod maternalne gojaznosti i fetalne makrozomije. Prema studiji Robinsona i saradnika, distocija ramena je u direktnoj korelaciji sa fetalnom makrozomijom; prema drugim studijama, gojaznost nije nezavistan faktor rizika distocije ramena. Rizik za distociju ramena je 33% kod dece telesne mase preko 4500g a samo 2% kod dece telesne mase manje od 4500g.

Prema svim studijama, prorođaj carskim rezom je najmanje dva puta češći kod gojaznih žena i raste linearno u korelaciji sa težinom majke, pri čemu je jednako povišena incidencija i elektivnog i hitnog carskog reza. Suboptimalna kontraktibilnost uterusa i loša adaptacija mekog dela porođajnog puta zbog depozita masnog tkiva u karlici objašnjavaju veći broj hitnih carskih rezova zbog cefalopelvične disproporcije i zastoja porođaja.

Postoperativne infekcije i dehiscencije rane su znatno češće kod gojaznih u odnosu na žene normalne težine (23% nasuprot 6%), i direktno su zavisne od debljine subkutanog masnog tkiva. Korišćenje subkutane drenaže ne smanjuje značajno učestalost infekcija rane ukoliko je debljina masnog tkiva veća od 2 cm. Preventivno davanje antibiotika je jedina efikasna prevencija ovih komplikacija (3,9,11,14,15,18).

Postpartalne komplikacije

Kod gojaznih žena, incidencija postpartalnog endometrioiditisa je oko tri puta viša u odnosu na žene normalne težine, i javlja se u oko 10%, i raste u korelaciji sa indeksom telesne mase. Incidencija infekcija rane je više nego dvostruka kod gojaznih.

Učestalost postpartalnog krvarenja varira prema različitim studijama, od 70% veće incidence kod gojaznih, do jednake učestalosti kod gojaznih i žena normalne telesne mase. Kao što je i očekivano, gubitak krvi tokom carskog reza je značajno veći kod gojaznih u odnosu na žene normalne težine, pa je prevalencija gubitka krvi većeg od 1000 ml 34.9% u grupi gojaznih, i 9.3% u grupi žena normalne telesne mase.

Tromboembolijske komplikacije su značajno češće kod gojaznih žena. Ukoliko se ordinira profilaktička antikoagulantna terapija, potrebno je korigovati doze u odnosu na telesnu težinu.

Postpartalne komplikacije od strane urinarnog trakta, kao što je stres inkontinencija, češće su kod gojaznih žena, ali su takođe u vezi i sa paritetom i načinom porođaja. Postoperativne infekcije urinarnog trakta su takođe češće kod gojaznih žena.

Iz ovoga se može zaključiti da je boravak u bolnici, bilo posle vaginalnog porođaja ili carskog reza, značajno duži kod gojaznih žena (6,15,18).

ZAKLJUČAK

U idealnim uslovima, gojaznost bi trebalo lečiti pre koncepcije. Ukoliko do trudnoće dođe, gojaznim ženama bi trebalo obezbediti adekvatan dijetetski režim da bi se sprečilo ekscesivno povećanje težine. U svakom slučaju, smanjivanje težine u trudnoći bi trebalo izbeći.

Tokom trudnoće, gojazne žene se moraju redovno kontrolisati zbog visokog rizika razvoja preeklampsije i gestacijskog dijabetesa. Oko 20. nedelje gestacije, potrebno je sprovesti detaljan skrining kongenitalnih anomalija. Rast fetusa se mora redovno kontrolisati, i, u slučaju pojave makrozomije, blagovremeno odlučiti za najsigurniji način porođaja.

Kod nekomplikovanih trudnoća, može se sačekati spontan porođaj, uz strogu kontrolu napredovanja dilatacije i kontrakcija. Ukoliko je neophodno porođaj završiti carskim rezom, preporučuje se transverzalni rez, uz obaveznu subkutanu drenažu i antibiotsku i antikoagulantnu terapiju postoperativno.

LITERATURA

1. Andreasen KR, Andersen ML, Shantz AL : Obesity and pregnancy. Acta Obstet Gynecol Scand 2004; 83:1022-1029
2. Cottrill HM, Barton JR, O'Brien JM, Rhea DL, Milligan DA: Factors influencing maternal perception of uterine contractions. Am J Obstet Gynecol 2004; 190:1455-1457
3. Ehrenberg HM, Durnwald CP, Catalano P, Mercer BM: The influence of obesity and diabetes on the risk of cesarean delivery. Am J Obstet Gynecol 2004; 191:969-974
4. Ehrenberg HM, Huston-Presley L, Catalano PM: The influence of obesity and gestational diabetes mellitus on accretion and the disturbance of adipose tissue in pregnancy. Am J Obstet Gynecol 2003; 189:944-948

5. Hendler I, Goldenberg RL, Mercer BM, Iams JD, Meis PJ, Moawad AH, MacPherson CA, Caritis SN, Miodovnik M, Menard KM, Thurnau GR, Sorokin Y: The preterm prediction study: association between maternal body mass index and spontaneous and indicated preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:882-886
6. Houston M, Raynor B : Postoperative morbidity in the morbidly obese parturient woman: supraumbilical and low transverse abdominal approaches. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:1033-1035
7. Jane E.Ramsey, Ian Greer, Naveed Sattar : Obesity and reproduction. *BMJ* 2006; 333:1159-1162
8. Johannes J. Duvenkot : Pregnancy and obesity: practical implications. *Eur Clinics Obstet Gynaecol* 2005; 1:74-88
9. Kabiru W, Raynor BD : Obstetric outcomes associated with increase in BMI category during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191:928-932
10. Ostlund I, Haglund B, Hanson U : Gestational diabetes and preeclampsia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 113:12-16
11. Robinson H, Tkatch S, Mayes DC, Bott N, Okun N : Is maternal obesity a predictor of shoulder dystocia? *Obstet Gynecol* 2003; 101:24-27
12. Sanin Aguirre LH, Reza-Lopez S, Levario-Carillo M : Relation between maternal body composition and birth weight. *Biol Neonate* 2004; 86:55-62
13. Sebire NJ, Jolly M, Harris JP, Wadsworth J, Joffe M, Beard RW, Regan L, Robinson S: Maternal obesity and pregnancy outcome: a study of 287,213 pregnancies in London. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001; 25:1175-1182
14. T.S. Usha Kiran, S. Hemmadi, J. Bethel, J. Evans: Outcome of pregnancy in a woman with an increased body mass index. *BJOG* 2005; 112:768-772
15. Tran TS, Jamulitrat S, Chongsuvivatwong V, Geater A: Risk factors for postcesarean surgical site infection. *Obstet Gynecol* 2000; 95:367-371
16. Vahratian A, Zhyng J, Troendle JF, Savitz DA, Siega-Riz AM: Maternal prepregnancy overweight and obesity and the pattern of labor progression in term nulliparous women. *Obstet Gynecol* 2004; 104:943-951
17. Watkins ML, Rasmussen SA, Honein MA, Botto LD, Moore CA : Maternal obesity and risk for birth defects. *Pediatrics* 2003; 111:1152-1158
18. Weiss JL, Malone FD, Emig D, Ball RH, Nyberg DA, Comstock CH, Saade G, Eddelman K, Carter SM, Craigo SD, Carr SR, D'Alton ME, FASTER Research Consortium: Obesity, obstetric complications and caesarean delivery rate- a population-based screening study. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1091-1097

GOJAZNOST I REPRODUKCIJA KOD MUŠKARACA

Dragan Micić, Maja Simić

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije

Adresa autora:

Dragan Micić,

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Dr Subotića 13, 11000 Beograd

E-mail: micicd@eunet.yu

OBESITY AND REPRODUCTION IN MEN

Dragan Micić, Maja Simić

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia

Author's address:

Dragan Micić,

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia, Dr Subotića 13, 11 000 Beograd

E mail: micicd@eunet.yu

SAŽETAK

Gojaznost je danas sa rastućom prevalencom i predstavlja jedan od glavnih zdravstvenih problema širom sveta. Pored mnogobrojnih različitih bolesti udruženih sa gojaznošću, poremećaji reprodukcije se uglavnom dovode u vezu sa sindromom policističnih jajnika. Poslednjih godina mnogobrojna istraživanja ukazuju na povezanost između gojaznosti i poremećaja reprodukcije kod muškaraca. Pokazano je da je gojaznost kod muškaraca udružena sa sniženjem novoa testostosterone, sex-hormone-binding globulina (SHBG) i luteinizirajućeg hormona (LH) kao i sa povećanjem nivoa estrogena. Snižene vrednosti testostosterone i SHBG-a su udružene sa insulinskom rezistencijom kod gojaznih muškaraca. Nakon saznanja da je masno tkivo izuzetno aktivan sekretorni organ, pokazano je da adipocitokini imaju ulogu u regulaciji funkcije gonada. Postojanje receptora za leptin u tkivu testisa i povećanje nivoa leptina u gojaznosti, ukazuje na postojanje negativne korelacije između nivoa leptina i testostosterone kod gojaznih osoba. Nivo ghrelina je snižen u gojaznosti. Ozbiljni problemi udruženi sa gojaznošću kod muškaraca su smanjenje kvaliteta semene tečnosti i erektilna disfunkcija. Promena stila života predstavlja terapiju izbora kao i primena inhibitora aromatize, testolactona. Dalja istraživanja su neophodna da bi se u potpunosti objasnio složen odnos između gojaznosti, metaboličkih poremećaja, reproduktivne funkcije kod muškaraca kao i nove terapijske mogućnosti.

Ključne reči: adipocitokini, erekcija, ghrelin, insulin, leptin, reprodukcija, gojaznost, sex-hormone-binding globulin (SHBG), testostosterone.

ABSTRACT

Obesity is becoming increasingly prevalent worldwide and is now considered to be one of the most important health concerns in many countries. Among different medical conditions associated with obesity, reproductive disorders were mainly related to polycystic ovary syndrome. However, in recent years a number of significant contributions, reporting the reproductive disorders in obese males, appeared. It was clearly demonstrated that male obesity might be associated with decreased testosterone levels, sex-hormone-binding globulin (SHBG) and luteinizing hormone (LH) levels and elevated levels of estrogen. On the other hand, there are convincing data connecting low testosterone and SHBG levels with insulin resistance in obese males. After uncovering the fact that adipose tissue is highly active

secretory organ, it has been demonstrated that adipocyte hormones may participate in the regulation of gonadal function. The presence of abundant leptin receptors in testicular tissue and increased levels of leptin in obesity, sustain for the inverse correlation between leptin and testosterone levels in obesity. Ghrelin levels were found to be decreased in obesity and it was suggested that ghrelin could be a novel signal linking male reproduction and metabolic network. Decline in semen quality and more common erectile dysfunction problems were reported in obesity, which can be a serious problem having in mind a raising trend in the obesity epidemic worldwide. Intervention studies, including lifestyle changes as the first-line treatment, as well as administration of aromatase inhibitor, testolactone, resulted in promising outcome. It is clear that further research in the field of male reproduction is requested in order to obtain new information about the complex relationships between obesity, its metabolic disorders, male reproductive function and consequent new therapeutic options.

Key words: adipocytokines, erection, ghrelin, insulin, leptin, male fertility, obesity, sex-hormone-binding globulin (SHBG), testosterone.

UVOD

Gojaznost je danas ispred pothranjenosti i infektivnih bolesti i predstavlja vodeći svetski zdravstveni problem (1). Gojaznost je udružena sa mnogobrojnim faktorima rizika od kojih su najčešći dislipidemija, ateroskleroza, hipertenzija, šlog, oštećena glikozna tolerancija, diabetes melitus tip 2, sterilitet, bolesti žučne kese i neke vrste tumora.. Neki od ovih poremećaja mogu biti uzrokovani promenama u koncentraciji polnih hormona. Mnogobrojni podaci ukazuju na to da je kod žena gojaznost udružena sa povećanom koncentracijom androgena (2), poremećajem menstrualnog ciklusa, sterilitetom, pobačajima i smanjenim uspehom veštačke oplodnje (3), što se sve zajedno viđa u sindromu policističnih jajnika. Prvi podaci koji govore o gojaznosti kod muškaraca datiraju još iz doba Vizantije (IV-XIV veka), kada se smatralo da veliki stomak kod muškaraca utiče na smanjenje brzine ejakulacije (4).

Cilj ovog rada je da ukaže na postojanje povezanost između gojaznosti, nivoa adipocitnih i polnih hormona kod muškaraca kao i na njihov međusobni uticaja na reproduktivnu sposobnost kod muškaraca.

Testosteron i gojaznost kod muškaraca

Kod ekstremno gojaznih muškaraca hipogonadizam nastaje kao posledica sniženja koncentracije slobodnog testosterona. Kod gojaznih muškaraca sa 160-200 % idealne telesne težine, sniženje koncentracije ukupnog testosterona je biološki neefektivno sve dok je prateća koncentracija sex-hormone binding globulina (SHBG) niska. Nasuprot tome, kod ekstremno gojaznih muškaraca sa više od 250 % idealne telesne težine, sniženje koncentracije SHBG je nedovoljno da kompenzuje sniženje koncentracije totalnog testosterona. Stoga je koncentracija slobodnog testosterona značajno niža kod ekstremno gojaznih muškaraca. Uprkos ovoj značajnoj razlici u koncentraciji slobodnog testosterona, koncentracija luteinizirajućeg hormona (LH) je čak niža kod gojaznih muškaraca nego u kontrolnoj grupi. Smatra se da je ovaj efekat posledica delovanja slobodnog estradiola, čija je koncentracija povišena u ekstremnoj gojaznosti. Kod gojaznih muškaraca odnos estradiol/testosteron je 10 puta veći za ukupan testosteron i 7 puta veći za slobodan testosteron nego u kontrolnoj grupi. Stoga je sniženje koncentracije SHBG, koje sprečava nastanak hipogonadizma kod gojaznih muškaraca, nedovoljno da kompenzuje značajno sniženje koncentracije testosterona, kod

ekstremno gojaznih pacijenata. Udruženo sa porastom koncentracije slobodnog estradiola, dovodi do nastanka hipogonadizma i hiperestrogenizma kod ovih osoba (5).

Neadekvatna distribucija masnog tkiva u organizmu dovodi do poremećaja metabolizma masti i glikoza i posledičnog nastanka diabetesa i dislipidemija. Smatra se da su ovi efekti posledica delovanja polnih hormona (3).

U populacionoj studiji za dijabetes i kardiovaskularne bolesti San Antonio Heart Study, ispitivana je povezanost između koncentracije ukupnog testosterona, slobodnog testosterona, estradiola, dehidroepiandrosteron sulfata (DHEA-SO₄) i SHBG sa odnosom obim struka/obim kuka i konusnim indeksom. Konusni indeks se definiše kao obim struka podeljen sa 0,109 i pomnožen sa kvadratom odnosa obim struka/obim kuka. Konusni indeks i odnos obim struka/obim kuka su obrnuto proporcionalni koncentraciji DHEA-SO₄ i koncentraciji slobodnog testosterona. SHBG pokazuje slabu povezanost sa indeksom telesne mase. Dobijeno je da DHEA-SO₄ negativno korelira sa odnosom obim struka/obim kuka i konusnim indeksom, dok slobodan testosteron ostaje u negativnoj korelaciji samo sa konusnim indeksom (2).

Kod 48 zdravih muškaraca, sa različitim indeksom telesne mase, ispitivana je korelacija između slobodnog i ukupnog testosterona i indeksa telesne mase. Pokazano je da ukupan i slobodan testosteron visoko negativno koreliraju sa ITM. Stoga je sniženje koncentracije ukupnog i slobodnog testosterona kod gojaznih muškaraca proporcionalno stepenu njihove gojaznosti (6).

Centripetalna gojaznost se opisuje još i kao „muški tip“ gojaznosti. Androgeni, koji se smatraju muškim polnim hormonima, negativno koreliraju sa centripetalnom gojaznošću, tako da je ovaj termin „muški tip“ gojaznosti neadekvatno odabran da opiše centripetalnu gojaznost. U kohortnoj studiji koja je obuhvatila 511 muškaraca starosti između 30 i 79 godina u periodu od 1972-1974 godine, utvrđeno je da određivane bazne vrednosti androstendiona, testosterona i SHBG negativno koreliraju sa vrednošću odnosa obim struka/obim kuka (7).

Na početku studije koja je obuhvatila gojazne muškarce sa indeksom telesne mase većim od 35 utvrđeno je: a) da kod 70 % ispitanika postoji poremećaj metabolizma glukoze; b) da spektar lipida ima jasan aterogeni profil; c) da je koncentracija slobodnog testosterona značajno snižena, i d) da postoji izvestan stepen hipogonadizma (8). Kratkoročna terapija (4-6 nedelja) bazirana na hipokalorijskoj dijeti bogatoj proteinima dovela je do normalizacije metabolizma glukoze kod većine pacijenata, što je bilo praćeno sniženjem insulinemije za 40 % i normalizacijom lipidnog profila. Koncentracija testosterona se normalizovala uz značajni porast koncentracije SHBG, uprkos činjenici da su pacijenti još uvek, nakon terapije bili gojazni. Na osnovu ovih činjenica može se zaključiti da poremećaj metabolizma nije samo posledica gojaznosti same po sebi, ali da ishrana pacijenata ipak igra značajnu ulogu. Što se tiče mehanizma nastanka hipogonadizma, smatra se da je poremećaj lokalizovan u hipotalamo-hipofiznoj regiji i da se karakteriše niskom amplitudom LH sekrecije, koja korelira sa nivoom testosterona. Ovaj poremećaj nije samo ograničen na poremećaj LH sekrecije, obzirom da su amplitude sekrecije hormona rasta i ACTH takođe redukovane (8).

SHBG i gojaznost kod muškaraca

U studiji preseka koja je obuhvatila 1558 Danaca ispitivana je povezanost između ITM i polnih hormona. Značajno sniženje koncentracije SHBG i testosterona je nađeno kod muškaraca sa ITM većim od 25 kg/m². U ovoj studiji je nađena visoko negativna korelacija između koncentracije SHBG i ITM (9).

Sekrecija SHBG je pod kontrolom mnogobrojnih faktora. Smatra se da gojaznost ima najznačajniju uticaj na sekreciju SHBG, obzirom da je koncentracija SHBG snižena u gojaznosti. Sa druge strane, insulin stimuliše produkciju testosterona i istovremeno snižava koncentraciju SHBG kod muškaraca (10). Stoga, sniženje koncentracije SHBG kod gojaznih osoba, nastaje kao posledica sniženja produkcije SHBG, sekundarno zbog hiperinsulinemije (11).

Koncentracija ukupnog testosterona i SHBG opadaju sa porastom ITM. Vrednost free androgen index-a se ne snižava već je viša kod gojaznih muškaraca u odnosu na muškarce sa normalnim indeksom telesne mase. Činjenica da koncentracije ukupnog testosterona i SHBG (ali ne i slobodnog testosterona) opadaju kod gojaznih muškaraca, govori u prilog da je sniženje vrednosti ukupnog testosterona posledica (insulin-zavisnog) sniženja koncentracije SHBG, kako bi se očuvala homeostaza slobodnog testosterona. Pokazano je da dolazi do normalizacije nivoa polnih hormona nakon redukcije telesne težine (9). Testosteron je vezan za SHBG i njegov afinitete za vezivanje opada sa godinama (3, 12, 13). Stoga, muškarci sa blagim do umerenim stepenom gojaznosti često imaju nizak ukupni testosteron, ali ipak normalnu koncentraciju slobodnog testosterona zbog sniženja koncentracije SHBG (12).

U kohortnoj studiji preseka koja je obuhvatila muškarce srednjih godina, utvrđeno je da slobodan i bioraspoloživ testosteron, koji predstavljaju biološki aktivnu frakciju cirkulišućeg testosterona (slobodan plus vezan za albumine ili non-SHBG-bound) negativno koreliraju sa parametrima insulinske rezistencije (insulin, C-peptid i HOMA index (Homeostasis model assesment for insulin resistance (HOMA-IR))) i sa količinim masnog tkiva. Povezanost između bioaktivne frakcije testosterona (slobodan i bioraspoloživ testosteron) i vrednosti insulinemije našte, C-peptida i HOMA-IR zavisi i od količine masnog tkiva u organizmu. Međutim, ukupni testosteron ostaje udružen sa markerima insulinske rezistencije nezavisno od količine masnog tkiva u organizmu, ali kao rezultat njegove korelacije sa SHBG. Uključivanje SHBG u ovaj model u potpunosti umanjuje značaj slobodnog testosterona kao jedne nezavisne varijable u linearnoj povezanosti sa insulinemijom našte, C-peptidom i HOMA-IR (14).

U nekoliko istraživanja u kojima je ispitivana povezanost između niske vrednosti testosterona i rizika za nastanak metaboličkog sindroma i dijabetesa kod muškaraca, utvrđeno je da je SHBG u značajnijoj korelaciji sa parametrima insulinske rezistencije nego testosteron. Kod muškaraca sa tipom 2 šećerne bolesti SHBG značajno korelira sa insulinskom senzitivnošću dok je kod zdravih muškaraca, SHBG korelira sa pulsom insulinske sekrecije i sa raspoloživom količinom glukoze (14).

Smatra se da snižene vrednosti ukupnog testosterona i SHBG-a povećavaju rizik za nastanak metaboličkog sindroma kako kod muškaraca srednjih godina tako i kod starijih muškaraca nezavisno od vrednosti insulinemije našte i količine masnog tkiva u organizmu.

Niske vrednosti polnih hormona, udružene sa smanjenom insulinskom senzitivnošću i povišenom koncentracijom insulina naše, govore u prilog tome da ovi hormoni mogu igrati protektivnu ulogu u nastanku metaboličkog sindroma i isulinske rezisteniceje kao i diabetes melitusa i kardiovaskularnih bolesti (10).

Da bi se razumela patogeneza sniženja vrednosti androgena kod gojaznih muškaraca, ispitivano je da li se sniženje vrednosti slobodnog testosterona i funkcionalno oštećenje gonadostata (koji sekundarno dovode do sniženja vrednosti SHBG-a i ukupnog testosterona), mogu javiti samo u visokom stepenu gojaznosti (15). Zaključeno je da kod muškaraca sa umerenim stepenom gojaznosti ($ITM=30-35 \text{ kg/m}^2$), vrednost testosterona opada kao polsedica sniženja kapaciteta SHBG. Sve dotle dok koncentracija LH, amplituda pulsa i frekvencija LH pulzacije govore u prilog normalne hipotalamusne kontrole LH sekrecije, vrednosti slobodnog testosterona su normalne. Kod ekstremno gojaznih muškaraca ($ITM > 40 \text{ kg/m}^2$), vrednosti slobodnog testosterona i LH kao i amplituda LH pulsacije su sniženi, govoreći u prilog funkcionalnog oštećenja gonadostata. Čak i kod ekstremno gojaznih muškaraca sa sniženom vrednošću slobodnog testosterona, metabolizam androgena i aktivnost 5- α - reduktaze su normalni (15).

Gojaznost je kod muškaraca često udružena sa hipogonadizmom, koji nastaje zbog povećane aromatizacije testosterona u estradiol u perifernim tkivima (16) i zbog oštećenja na nivou hipotalamo-hipofizno-testikularne ose (12). Niska vrednost testosterona može povećati aktivnost hipotalamo-hipofizno-adrenalne ose i biti inicijator za nastanak visceralne gojaznosti (17). Niska vrednost testosterona takođe smanjuje lipolizu u abdominalnom masnom tkivu (18).

Estadiol i reprodukcija kod gojaznih muškaraca

Kod prekomerno uhranjenih muškaraca moguće je naći porast nivoa E2 i posledično sniženje odnosa T / E2. Niska vrednost odnosa T / E2 se često viđa kod muškaraca sa sterilitetom, i ukazuje na to da snižena vrednost testosterona u kombinaciji sa povišenom vrednošću E2 mogu negativno uticati na spermatogenezu. Terapija steriliteta sa inhibitorima aromataze kod muškaraca koji imaju snižen nivo T / E2 dovodi do normalizacije hormona i kod nekih muškaraca sa oligospermijom dovodi do poboljšanja kvaliteta semene tečnosti (9). Sniženje koncentracije testosterona i porast koncentracije E2 kod gojaznih muškaraca igra značajnu ulogu u formiranju tzv. testosteron-estrediol šanta. Kao što se već zna, ekstremna gojaznost je kod muškaraca udružena sa sniženjem vrednosti ukupnog i slobodnog testosterona i sa porastom nivoa estradiola. Sniženje vrednosti testosterona se dešava bez kompenzatornog skoka gonadotropina i tako nastaje hipogonadotropni hipogonadni začarani krug. U hipogonadizmu postoji dominantna akumulacija abdominalnog masnog tkiva (20).

Sa porastom akumulacije masnog tkiva, dolazi do porasta aktivnosti aromataze i polsedične konverzije testosterona u estradiol, što dovodi do stvaranja testsosteron-estradiolskog šanta. Dalje sniženje koncentracije testsoterona, dovodi do akumulacije prvenstveno abdominalnog masnog tkiva, što dalje pogoršava hipogonadizam (20).

Inhibitor aromataze, testolakton, prekida ovaj krug i istovremeno dovodi do porasta koncentracije testosterona i sniženja koncentracije estradiola (20).

Receptori za estrogen u muškom reproduktivnom sistemu

Imunocitohemijskim ispitivanjima koja su obuhvatila strukture muškog reproduktivnog sistema otkriveni su receptori za estrogen (ERs) i enzim aromataza. Oba estrogenska receptora (alfa i beta) otkriveni su testisima i reproduktivnom traktu. Ekspresija enzima aromataze u testisima odigrava se u somatskim i germinativnim ćelijama, kao i u Lejdigovim i Sertolijevim ćelijama. Verovatno se oba estrogenska receptora prezentuju na membrani spermatozoida, koja poseduje ER-related protein. Stoga, sperma istovremeno predstavlja mesto biosinteze estrogena i kao i mesto njegovog delovanja. Široka ekspresija ER i enzima aromataze u muškom reproduktivnom sistemu kako kod životinja tako i kod ljudi sugerise da se biosinteza estrogena odvija u muškom reproduktivnom traktu i da se lokalno sintetisan estrogen i cirkulišući estrogen mogu vezati za ER u svom intrakrinom, parakrinom i/ili endokrinom delovanju.

Estradiol je neophdan za održavanje spermatogeneze i za stimulaciju sazrevanja spermatozoida u muškom reproduktivnom traktu. Nedavno je otkrivena još jedna uloga estrogena, bazirana na saznanju da estrogeni regulišu međućelijsku adheziju u testisima.

Mnogobrojna istraživanja rađena na glodarima ukazuju na to da neadekvatno izlaganje dejstvu estrogena in utero i za vreme neonatalnog perioda dovodi do poremećaja spuštanja testisa, poremećaja funkcije eferentnog duktusa i do poremećaja na nivou hipotalamo-hipofizno-gonadne ose (21). Nedavno je pokazano da je i hipotalamus mesto delovanja estrogena kod muškaraca. Da bi se razjasnio uticaj estrogena na regulaciju sekrecije gonadotropina na nivou hipotalamusa, pokazano je da inhibitor aromataze, anastrozol, dovodi do porasta nivoa gonadotropina, kako kod zdravih muškaraca tako i kod muškaraca sa idiopatskim hipogonadotropnim hipogonadizmom, ali sa većim porastom gonadotropina kod zdravih osoba, govoreći u prilog hipotalamusnog mesta delovanja estrogena (22). Zaključeno je da delovanje estrogena na nivou hipotalamusa dovodi do sniženja koncentracija gonadotropin-releasing hormona (GnRH) i do sniženja osetljivosti hipofize na delovanje GnRH (22). Stoga je pretpostavljeno da estrogen igra važnu ulogu u regulaciji sekrecije folikulostimulirajućeg hormona (FSH), zbog činjenice da anastrozol ima izraženiji efekat na FSH nego na LH (23).

Insulinska rezistencija i testosteron kod gojaznih muškaraca

Nedavno je sprovedena studija kojom je ispitivano da li na vrednosti slobodnog testosterona i SHBG-a prvenstveno utiče gojaznost ili je niska vrednost slobodnog testosterona i SHBG prediktor nastanka insulinske rezistencije kod muškaraca sa i bez razvijenog diabetesa, nezavisno od količine masnog tkiva i njegove distribucije u organizmu (24). Pokazano je da količina slobodnog testosterona negativno korelira sa količinom ukupnog masnog tkiva u organizmu kao i sa abdominalnim, potkožnim masnim tkivom kod muškaraca bez diabetesa. Muškarci bez razvijenog diabetesa imaju tendenciju sniženja

vrednost slobodnog testosterona kada količina njihovog masnog tkiva raste. Dosadašnja saznanja ukazuju na to da je akumulacija subkutanog masnog tkiva u predelu abdomena prediktor sniženja koncentracije slobodnog testosterona, dok akumulacija masnog tkiva u intraperitonealnom regionu ne predstavlja prediktor za sniženje koncentracije testosterona.

Drugo važno otkriće u ovoj studiji se odnosi na povezanost između koncentracije SHBG i gojaznosti i korelacije između SHBG i abdominalnog masnog tkiva (subkutanog, intraperitonealnog i retroperitonealnog). Količina ukupnog masnog tkiva, abdominalnog i perifernog protkožnog masnog tkiva kao i intra-abdominalnog masnog tkiva negativno korelira sa koncentracijom SHBG. U grupi muškaraca bez razvijenog diabetesa, koncentracija slobodnog testosterona negativno korelira sa količinom ukupnog masnog tkiva kao i sa količinom abdominalnog i perifernog masnog tkiva (24).

Korišćenjem novih eksperimentalnih paradigmi za pojedinačno izolovanje svakog nivoa hipotalamo-hipofizno-gonadne ose, utvrđeno je postojanje čvrste korelacije između insulinske senzitivnosti i funkcije Lejdigovih ćelija, koja je procenjivana na osnovu odgovora testosterona na fiziološku stimulaciju sa humanum horigonadotropnim hormonom (hCG). Studijom je obuhvaćen 21 muškarac, glikozna tolerancija je procenjena testom tolerancije na glukozu, a insulinska senzitivnost je određivana korišćenjem hiperinsulinemijskog-euglikemijskog klampa. Hipogonadno stanje je izazvano GnRH antagonistom, praćeno sekvencijalnim stimulacionim testiranjem sa GnRH i humanim horigonadotropinom (hCG; 1000 IU, i.m.) da bi se procenio odgovor hipofize i testisa. Utvrđeno je postojanje pozitivne korelacije između M –indeksa i nivoa testosterona. Takođe je utvrđeno postojanje korelacije između M indeksa i nivoa testosterona nakon stimulacije hCG. Bazalna vrednost testosterona je u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom testosterona nakon stimulacije hCG-om. Koncentracija testosterona nakon 24 h stimulacije hCG-om pokazuje pozitivnu korelaciju sa M indeksom i negativnu korelaciju sa HOMA-IR indeksom, insulinemijom naše i koncentracijom leptina. Sličan odnos se susreće i nakon 48 h stimulacije testosterona hCG-om. Svi ovi podaci ukazuju na to da je insulinska rezistencija udružena sa smanjenjem produkcije testosterona u Lejdigovim ćelijama kod muškaraca. Smatra se da je u stanjima insulinske rezistencije, kao što je gojaznost, proces steroidogeneze u Lejdigovim ćelijama oštećen zbog postojanja rezistencije na delovanje insulina u ciljanim organima i/ili zbog produkcije citokina u samom masnom tkivu (25).

Unazad nekoliko godina otkriveno je da insulin deluje u CNS, gde učestvuje u regulaciji ključnih procesa, kao što su energetska homeostaza i reprodukcija. Kliničkim ispitivanjima utvrđeno je postojanje povezanosti između gojaznosti i steriliteta i samim tim utvrđena veza između metaboličkih procesa u organizmu i reprodukcije. Podaci dobijeni ispitivanjem na animalnim modelima ukazuju na to da insulinski receptori (IR) u CNS imaju ključnu ulogu u regulaciji reproduktivne funkcije i energetske homeostaze. NIRKO miš (miš sa ciljanim oštećenjem IR u mozgu) pokazuju blagi stepen gojaznosti redukciju fertiliteta zbog poremećaja delovanja luteinizirajućeg hormona na nivou hipotalamusa. Slično je i kod miševa sa nedostatkom insulinske receptor substrata- 2 (IRS-2) u svim tkivima, uključujući i mozak. Ovi miševi su gojazni i imaju male, anovulatorne jajnike sa smanjenim brojem folikula, kao

posledica poremećaja razvoja hipofize i insuficijencije gonadotropina. Dokazano je da insulin i insulin-like growth factor-1 (IGF-1) imaju stimulatorni efekat na sekreciju gonadotropin-releasing hormona u hipotalamusu kako *in vitro* tako i *in vivo* (26).

Adipocitni hormoni i reproduktivna funkcija kod gojaznih muškaraca

Dugo vremena se smatralo da je masno tkivo samo pasivni organ za akumulaciju viška energije u obliku masti. Intenzivnim ispitivanjima koja su vršena poslednjih decenija otkriveno je da je masno tkivo najveći endokrini organ (27). Signali koje stvara masno tkivo, a za koje se zna da imaju sposobnost modifikacije delovanja insulina, mogu imati direktnu ulogu u regulaciji funkcije gonada (25). Kod gojaznih muškaraca količina masnog tkiva i koncentracija androgeni su obrnuto proporcionalni: prvo, koncentracija testosterona i slobodnog testosterona se smanjuju proporcionalno stepenu gojaznosti; drugo, testosteron reguliše insulinsku senzitivnost, stimuliše lipolizu i ima uticaj na telesni sastav. Nedavno je pokazano da višak leptina kod gojaznih muškaraca dovodi do sniženja koncentracije androgena. Najnovija istraživanja su pokazala da je kod gojaznih muškaraca površina ispod krive za ukupan testosteron i slobodan testosteron nakon LH/hCG stimulacije (5000 IU i.m.) za 30-40% manja nego u kontrolnoj grupi i da negativno korelira sa nivoom leptina. Takođe je površina ispod krive za slobodan testosteron manja u grupi gojaznih nego u kontrolnoj grupi čak i u slučaju postojanja niske koncentracije SHBG i nakon njene korekcije i negativno korelira sa koncentracijom leptina i količinom masnog tkiva. Svi ovi dosadašnji rezultati govore u prilog da je *de novo* produkcija testosterona kod gojaznih muškaraca oštećena i da je nivo leptina najbolji prediktor ovog oštećenog odgovora na LH stimulaciju (28).

Pored leptina, ghrelin je drugi glavni faktor koji učestvuje u regulaciji energetske homeostaze i reprodukcije. Resistin je nedavno otkriven kao novi adipokin sa potencijalnom ulogom u modulaciji insulinske senzitivnosti i diferencijaciji adipocita. Ekspresija resistina je otkrivena i u nekim drugim ćelijama i tkivima izuzev masnog tkiva, što ukazuje na to da resistin pored kontrole glukozne tolerancije ima i neke druge uloge. Najnovija istraživanja su ukazala na postojanje ekspresije resistina u testisima pacova u postnatalnom periodu, i da je ova ekspresija pod kontrolom hormona i medijatora kao što su gonadotropini, PPAR- γ , transkripcionog faktora, leptina i nutritivnog statusa. Ova studija je prva koja je ukazala na postojanje direktne uloge resistina u kontroli sekrecije testosterona u testisima. Resistin ima umerenu ali značajnu ulogu u kontroli bazalne i hCG-stimulisane sekrecije testosterona u testisima *in vitro*. Smatra se da postoji recipročna stimulatorna veza između androgena i resistina, tako što androgeni stimulišu ekspresiju resistina u masnom tkivu, a resistin stimuliše produkciju testosteron u testisima. Nasuprot tome, *in vitro*, androgeni inhibišu ekspresiju leptina u masnom tkivu a leptin inhibiše sekreciju testosterona (29).

Ghrelin i reprodukcija kod gojaznih muškaraca

Ghrelin je endogeni ligand za growth hormone secretagogue receptor (GHSR) koji se predominantno sekretuje u želucu i stimuliše sekreciju hormona rasta. Ghrelin ima ključnu ulogu u regilaciji energetske homeostaze. U gojaznosti, nivo ghrelin je snižen, dok je nivo

leptina povišen, tako da je efekat grelina na energetske homeostazu suprotan efektu leptina. Adiponektin je najzastupljeniji adipokin koji se isključivo sekretuje u masnom tkivu. Step en hipo adiponektinemije je više u vezi sa stepenom insulinske resistencije i hiperinsulinemijom nego sa količinom masnog tkiva (sa stepenom gojaznosti). Bazalna koncentracija adiponektina opada u gojaznosti. Adiponektin zajedno sa leptinom učestvuje u regulaciji energetske homeostaze. Nedavno je ispitana dinamika sekrecije ghrelina, adiponektina i leptina kod gojaznih osoba (30). Pokazano je da 24-h sekrecija ghrelina ima značajnu dnevnu fluktuaciju i specifičan način sekrecije kako kod gojaznih osoba tako i kod osoba sa normalnom telesnom težinom. Koncentracija ghrelina pokazuje noćni skok, koji prevazilazi skok koncentracije pred obroke kod normalno uhranjenih osoba. Kod gojaznih osoba postoji izostanak noćnog skoka koncentracije ghrelina, što se smatra biološkom karakteristikom gojaznosti. Koncentracija adiponektina je značajno niža kod gojaznih osoba, sa nižom visinom pulsa (pikom pulsa). 24-h sekrecija adiponektina se ne razlikuje značajno kod gojaznih i normalno uhranjenih osoba. Koncentracija leptina je viša kod gojaznih osoba. Međutim, sekrecija leptina ima sličnu frekvenciju pulseva, inter-pik intervale kao i dužinu trajanja pulsa kako kod gojaznih tako i kod normalno uhranjenih osoba. Visina pulsa značajno je viša kod gojaznih osoba (30).

Mnogobrojni podaci ukazuju na to da ghrelin deluje na različitim nivoima reproduktivnog sistema, uključujući testise i jajnike. Ghrelin se sintetise lokalno u gonadama kako kod ljudi tako i kod pacova, gde postojanje obe komponente (liganda i receptora) signalnog sistema ghrelina ukazuje na značajnu ulogu ovog molekula u regulaciji gonadalne funkcije kod sisara (31).

Nedavno je identifikovan testis-specific ghrelin gene derived transcript (GGDT) kod miševa ali je dokazano njegovo postojanje i kod ljudi. Imunohistohemijskim analizama je dokazana ekspresija ghrelina u intersticijumu zrelih Lejdigovih ćelija u testisima ljudi. Takođe je u testisima pacova i ljudi otkriven potencijalni receptor za ghrelin, growth-hormone –secretagogue-receptor 1a (GHS-R1a). Ovo je u saglasnosti sa ranije objavljenim podacima o postojanju vezujućih mesta za sekretagog hormona rasta u gonadama kod ljudi (32). Gonadalna ekspresija obe komponente (liganda i receptora) ghrelinskog sistema je pod strogom kontrolom hipofiznih gonadotropina i ghrelina. Ghrelin inhibiše LH sekreciju u različitim eksperimentalnim modelima i redukuje nivo cirkulišućeg LH kod pubertalnih pacova. Povećanje koncentracije ghrelina kod osoba u stanju malnutricije, moglo bi imati direktan inhibitorski efekat na steroidogenezu u testisima (31). Ghrelin značajno smanjuje odgovor LH na GnRH stimulaciju in vitro, mada je zabeležen direktan stimulatorski efekat ghrelina na bazalnu sekreciju gonadotropina na nivou hipofize. Stimulatorski efekat ghrelina na sekreciju prolaktina kod ljudi do sada je više puta ispitan (32). Moguće je da lokalno sekretovan ghrelin dopunjuje funkcije cirkulišućeg ghrelina. Stoga, ghrelin koji se sekretuje u testisima pod stimulacijom LH, može s esmatarti lokalnim medijatorom dejstva gonadotropina na testise. Ekspresija ghrelina u Lejdigovim ćelijama testisa zavisi od stepena ćelijske diferencijacije, a najviši nivo ghrelina se detektuje u zrelim Lejdigovim ćelijama bez obzira na njihovo fetalno ili adultno poreklo. Ekspresija GHS-R1a u seminiferim tubulima upućuje na to da su i oni mesto delovanja ghrelina (31).

Prader-Willi sindrom (PWS) se karakteriše mnogobrojnim simptomima koji ukazuju na oštećenje hipotalamusa, uključujući hiperfagiju, gojaznost, deficit GH, hipogonadizam, poremećaj spavanja i termoregulacije. Nedavno je pokazano da pacijenti sa PWS imaju neočekivano visok nivo ghrelina. Predpostavljeno je da je neočekivano visok nivo ghrelina kod pacijenata sa PWS uzrokovan oštećenjem hipotalamusa. Međutim, kod pacijenata sa strukturnim oštećenjem hipotalamusa uzrokovanim kraniofaringeomom, registrovan je nizak nivo ghrelina, slično kao kod obične gojaznosti, što ukazuje na to da gojaznost uzrokovana hipotalamusnim oštećenjem ne mora biti udružena sa povišenim nivoom ghrelina (33).

Komplikacije gojaznosti i reproduktivna funkcija kod muškaraca

Gojaznost je udružena sa mnogobrojnim faktorima rizika, od kojih su najčešći tip 2 šećerne bolesti, kardiovaskularne bolesti i respiratorne komplikacije kao što je sleep apnea sindrom.

Insulinska rezistencija je značajna karakteristika tipa 2 šećerne bolesti, a takođe je i značajna komponenta metaboličkog sindroma (34). Šećerna bolest je poznati faktor rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti. Međutim, smatra se da je insulinska rezistencija odgovornija za nastanak ovih poremećaja nego diabetes mellitus *per se* (35). Ruige et al. su pokazali da je hiperinsulinemija (rani marker insulinske rezistencije) udružena sa povećanim rizikom za nastanak kardiovaskularnih bolesti (36). Smatra se da bi testosteron mogao da igra važnu ulogu u patogenezi insulinske rezistencije kod muškaraca. Nizak nivo androgena udružen je sa različitim komponentama metaboličkog sindroma kao što su koronarna bolest, dislipidemija, visceralna gojaznost, povišen krvni pritisak i protrombinsko stanje (37).

U jednoj studiji je pokazano da je nivo androgena niži kod muškaraca sa šećernom bolešću nego kod zdravih muškaraca (38). U drugoj studiji koja je obuhvatila 44 muškaraca sa tipom 2 šećerne bolesti određivane su vrednosti androgena i poredene sa vrednostima androgena kod 88 muškaraca sa normalnom glikoznom tolerancijom (39). Utvrđeno je da muškarci sa šećernom bolešću imaju značajno niži nivo ukupnog i slobodnog testosterona, kao i dihidroepiandrosteron sulfata (DHEAS) u poređenju sa kontrolnom grupom. Obzirom na snižen nivo testikularnih i adrenalnih androgena, smatra se da šećerna bolest ima nepovoljan efekat na sekretornu aktivnost Lejdigovih ćelija (40).

Nedavno je pokazano da je i kod muškaraca sa oštećenom tolerancijom na glukozu snižen nivo ukupnog testosterona (41).

Velika Massachusetts Male Ageing populaciona studija je obuhvatila 1156 muškaraca starosne dobi između 40 i 70 godina koji su bili praćeni u periodu od 7 do 10 godina. Srednja i bazalna vrednost testosterona kao i SHBG su bile značajno niže kod muškaraca koji su u kasnijim godinama dobili šećernu bolest (42).

Koronarna bolest se češće javlja kod muškaraca nego kod žena (43). Smatra se da je za ovakvo stanje odgovoran relativan nedostatak testosterona kod muškaraca (44, 45).

Značajno niža vrednost slobodnog testosterona je otkrivena kod muškaraca sa koronarnom bolešću u poređenju sa kontrolnom grupom sa normalnim koronarnim angiogramom (46).

Snížen nivo testostetrona kod muškaraca je udružen sa proaterogenim lipdnim profilom (povišen nivo ukupnog i LDL holesterola), hipertenzijom, povišenom vrednošću fibrinogena i proinflamatornim stanjem (47). Nivo testostetrona je važan prediktor nivo HDL holesterola i sa njim se nalazi u pozitivnoj korelaciji (48).

Testostetron ima protektivni značaj za kardiovaskularni sistem. Anderson et al. su pokazali da primena visoke doze testostetrona može da redukuje nivo fibrinogena (49). Terapijska primena testostetrona kod muškaraca sa hipogonadizmom dovodi i do redukcije nivoa ukupnog i LDL holesterola, ali je bez efekta na nivo HDL holesterola (50). Testostetron suprimira proinflamatorne citokine interleukin-1 beta i tumor necrosis factor-alfa, ali povećava nivo IL-10 koji ima antiaterogeni efekat. (47).

Ekstremni fenotipovi gojaznosti kod ljudi i njihove reproduktivne karakteristike

Prvi slučajevi nedostatka leptina zabeleženi su 1996 godine u studiji koja se bavila genetikom gojaznosti (GOOS) (51). Kod osoba koje su patile od nedostatka leptina, pored ekstremne rane gojaznosti i hiperfagije, otkriveno je i postojanje hipogonadotropnog hipogonadizma.

Poslednjih nekoliko godina otkrivena su tri nova ljudska monogenska sindroma (51). Među sindromima monogenske gojaznosti hipogonadotropni hipogonadizam je, prvo, pronađen kod osoba sa nedostatkom leptina što je praćeno prisustvom hipogonadizma kod osoba sa funkcionalnim mutacijama receptora za leptina i neuroendokrinu convertasu PC1, što ukazuje na to da centralni defekt kod oslobađanja gonadotropina može da bude jedna od značajnijih fenotipskih odlika sindroma monogenske gojaznosti ljudi.

Još uvek se ne zna da li je leptin efikasan u terapiji ekstremne gojaznosti i njenih endokrinih i metaboličkih komplikacija kod odraslih. Da bi pokazali da leptin ima ključnu ulogu u metaboličkoj i endokrinnoj regulaciji kod odraslih, tri odrasla pacijenta sa homozigotnim deficitom leptina koji pate od ekstremne gojaznosti podvrgnuta su terapiji ljudskim leptinom u niskim fiziološkim dozama od 0,01 do 0,04 mg/kg 18 meseci (52). Pacijenti su imali dijagnostikovan hipogonadizam, a jedan od njih je imao i diabetes melitus 2-tipa. Prosečni indeks telesne mase je pao sa $51,2 \pm 2,5$ u osnovi na $26,9 \pm 2,1$ kg/m² posle 18 meseci terapije, uglavnom zbog gubitka masnog tkiva. Zaključeno je da je terapija leptinom kod odraslih osoba sa deficitom leptina i razvijenom ekstremnom gojaznošću dovela do redukcije telesne težine, povećane fizičke aktivnosti, promena u endokrinim funkcijama i metabolizmu, uključujući povlaćenje diabetesa melitusa tipa 2 i hipogonadizma.

Pored povećanja nivoa leptina tokom terapijske primene leptina, došlo je i do povećanja prosečne koncentracije LH i testostetrona tokom 24 časa. Iako se apsolutna koncentracija tih hormona povećala, njihova relativna koncentracija se smanjila. To ukazuje da posle terapije leptinom dolazi do povećanja koncentracije LH i testostetrona u plazmi, ali da taj povećani nivo manje varira u smislu procenta njihovih vrednosti od jednog momenta do drugog i da se takva variranja dešavaju sporadično. Što se tiče LH i testostetrona nije bilo promena u broju pulseva, ali je visina pulseva sekrecije bila mnogo viša u postleptinskoj seriji, što objašnjava efekte terapije koji su doveli do povećanja ukupnih 24-časovnih vrednosti. Davanje

leptina odraslim muškarcima sa hipogonadizmom imalo je značajan učinak na dinamizam koncentracija seksualnih hormona dok su istovremeno izazivali i početak puberteta u 27. godini. U tom slučaju pubertet je kasnio zbog nedostatka leptina što ukazuje na to da davanje leptina dovodi do sazrevanja muškog reproduktivnog sistema (52).

U slučajevima gde se juvenilna gojaznost obično javlja kao deo složenog fenotipa koji obuhvata višestruke razvojne abnormalnosti, monogenetski poremećaj je svakako Prader-Willi sindrom. Prader-Willi sindrom je složena genetska bolest koja se javlja usled nedostatka ekspresije imprinted gena na hromozomu 15q11-q13 nasleđenih od oca. Sindrom ljudske genetske gojaznosti sa karakterističnim fenotipima koji obuhvata i izrazitu hiperfagiju, hipogonadizam i nedostatak hormona rasta ukazuje na disfunkciju hipotalamusa. Kvantitativne neuroanatomske studije iz Holandske banke mozгова nije uspela da pronađe nikakve abnormalnosti neurona koji sadrže NPY, AGRP i GHRH u hipotalamusu pacijenata sa Prader-Willi sindromom. Međutim, neuroni koji sadrže NPY, AGRP i GHRH adekvatno reaguju na bolest, gojaznost i egzogenu terapiju hormonom rasta kod pacijenata sa Prader-Willi sindromom, što ukazuje da ovi neuroni reaguju na promene perifernih signala (53).

Poremećaj kvaliteta semene tečnosti kod gojaznih muškaraca

Nekoliko studija je pokazalo da je kvalitet semene tečnosti opadao tokom poslednjih nekoliko decenija (54-57) što je svakako uticalo i na plodnost (58). Izgleda da su ove navodne promene u kvalitetu semene tečnosti skorijeg datuma (54-57), što može da ukaže na vezu između načina života i faktora spoljašnje sredine.

Jedni od zagađivača spoljne sredine koji se smatraju potencijalnim uzrocima smanjenog kvaliteta semene tečnosti su organohlorini, koji se koriste kao pesticidi ili industrijske hemikalije (59). Mnogi organohlorini imaju štetan uticaj na hormone i zato se smatraju kandidatima koji negativno utiču na plodnost (60-62). Nedavne studije su pokazale da **sedentarni način života** dovodi do povišene temperature skrotuma (63), za šta je dokazano da ima negativan efekat na kvalitet semene tečnosti (64).

Nedavno je ispitivana potencijalna veza između organohlorina, **sedentarnog načina** života, gojaznosti i snižene plodnosti kod muškaraca (59). Rezultati studije ukazuju na to da su muškarci sa smanjenim kvalitetom semene tečnosti gojazni. Otkriveno je da među muškarcima čiji posao zahteva dug period sedenja preovlađuju oni sa niskom koncentracijom sperme. Ove razlike su izraženije kod muškaraca normalne telesne težine (ITM<25), što ukazuje na jaču vezu između produkcije semene tečnosti i posla koji zahteva sedenje, nego gojaznosti *per se*, verovatnije usled povišene temperature skrotuma. Smanjen kvalitet semene tečnosti se ne povezuje sa nivoom organohlorina u plazmi (59). Istraživanja na Klinici u Džordžiji dovela su do studije koja je otkrila suprotnu vezu između indeksa telesne mase (ITM) i broja i kvaliteta spermatozoida normalne pokretljivosti. Studija je pokazala da gojazni muškarci proizvode manje od 1/20 broja spermatozoida normalne pokretljivosti u odnosu na muškarce sa normalnim ITM. Jedna od analiza otkrila je da se sa povećanjem ITM-a smanjuje kvalitet sperme, što je pokazao i indeks fragmentacije DNK. U ovoj studiji

beležene su visina i težina pacijenata na dan uzimanja uzorka u laboratoriji, i izračunavan je ukupan broj spermatozoida normalne pokretljivosti za uzorke svakog pacijenta. Pacijenti su grupisani prema ITM-u kao normalno uhranjeni (20-24), sa prekomernom težinom (25-30) i gojazni (preko 30). U okviru studije, podaci dobijeni od 52 uzorka sperme pokazali su da muškarci sa normalnim ITM-om imaju prosečno 18,6 miliona ćelija normalne pokretljivosti, dok su muškarci sa prekomernom težinom imali 3,6 miliona, a gojazni 0,7 miliona, a donja granice za uspešnu oplodnju je negde oko 3,75.

Analizom 30 uzoraka iz ove grupe utvrđeno je da je povećanje ITM-a povezano sa većim indeksom fragmentacije DNK, što ukazuje na niži integritet hromatina sperme. Kako se ITM pacijenata povećavao iznad 25 njihov indeks fragmentacije DNK sperme se smanjavao, što navodi na zaključak da će muškarci sa indeksom fragmentacije DNK većim od 30% tipično imati smanjenu plodnost sa većom mogućnošću pobačaja (65).

Eretilna disfunkcija kod gojaznih muškaraca

Eretilna disfunkcija je važan uzrok smanjenog kvaliteta života muškaraca (66-68). Nekoliko faktora načina života koji se mogu modifikovati, u koje spadaju i fizička aktivnost i vitkost, dovedeni su u vezu sa odžavanjem eretilne funkcije. Muškarci čiji je indeks telesne mase veći od 28,7 imaju 30% veći rizik od eretilne disfunkcije u odnosu na one sa normalnim ITM ($ITM < 25 \text{ kg/m}^2$) (69).

Među gojaznim muškarcima sa eretilnom disfunkcijom sprovedeno je istraživanje da bi se utvrdilo da li će promena načina života koja ima za cilj postizanje dugotrajnog smanjenja telesne mase i povećanje fizičke aktivnosti pozitivno uticati na eretilnu funkciju (70). Grupa na kojoj je vršena intervencija dobila je detaljne savete za postizanje gubitka od 10 ili više procenata ukupne telesne mase smanjenjem unosa kalorija i povećanjem fizičke aktivnosti. Kontrolnoj grupi su date opšte informacije o zdravoj ishrani i vežbama. Posle dve godine indeks telesne mase se više smanjio kod grupe na kojoj je vršena intervencija nego kod kontrolne grupe. Rezultat eretilne funkcije se poboljšao kod grupe na kojoj je vršena intervencija, dok je kod kontrolne grupe ostao stabilan (70).

Ovi podaci pokazuju da su promene u načinu života, uključujući i redukciju telesne težine i povećanje fizičke aktivnosti, poboljšale eretilnu funkciju gojaznih muškaraca, što je za posledicu imalo to da je 1/3 muškaraca sa eretilnom disfunkcijom povratila seksualnu funkciju posle terapije (70). U vreme kada je gojaznost prerasla u opštu zdavstvenu krizu, ova studija pruža dokaz efikasnosti onoga što bi možda trebalo da postane početna terapija za gojazne pacijente sa eretilnom disfunkcijom. Kada je uspešna, ova terapijska strategija je višestruko korisna za pacijenta, a ako nije uspešna onda nema štetnih posledica (71).

Interventne studije u gojaznih muškaraca

Brojne studije su pokazale da gojazni muškarci imaju povišen nivo serumskog estrogena i snižen nivo FSH, slobodnog i ukupnog testosterona, sve u srazmeri sa stepenom njihove gojaznosti. Nizak nivo slobodnog i ukupnog testosterona, kao i FSH nastaju kao posledica inhibitornog delovanja povišenog nivoa estrogena na hipofizu (72).

Na taj način, nedavne studije su pokušale da procene poboljšanje nivoa serumskog testosterona terapijom testosterona.

Kod muškaraca koji pate od steriliteta karakterističan je smanjeni odnos serumskog testosterona i estradiola. Muškarci sa najnižim odnosom (nižim od 20/100) dobijali su 50 do 100 mg aromataznog inhibitora testolaktona oralno dva puta dnevno. Odnos testosterona i estradiola se povećao do granica normale tokom te terapije. Analiza sperme je pre i tokom terapije testolaktonom otkrila značajno povećanje koncentracije i pokretljivosti spermatozoida (73).

Smanjenje nivoa testosterona i FSH predstavlja stanje hipogonadotropnog hipogonadizma, koje najverovatnije nastaje kao posledica supresivnog delovanja povišenog nivoa estrogena na hipofizu. Povlačenje hipogonadotropnog hipogonadizma se može postići davanjem inhibitora aromataze, i rezultirajućim umanjnjem periferne transformacije androstenediona u estrogen. Posle terapije gojaznih pacijenata aromataznim inhibitorom testostolaktonom, nivo testosteron je značajno porastao, nivo serumskog estrogena je opao (značajno za estradiol, manje značajno za estron), a nivo serumskog gonadotropina je porastao (značajno za LH i manje značajno za FSH), što ukazuje da opadanje nivoa estrogena usled aromatazne inhibicije zaista dovodi do povlačenja hipogonadizma (72). Kao što je ranije pomenuto, postoje dokazi da ghrelin utiče na reprodukciju kod muškaraca. Da bi obezbedili direktan dokaz da androgeni regulišu lučenje ghrelina, u nedavno sprovedenoj studiji ispitivan je nivo ghrelina u krvotoku kod grupe muškaraca koji pate od hipogonadizma pre i posle terapijske intervencije sa ciljem normalizacije niske koncentracije testosterona (74). Nivo ukupnog i slobodnog testosterona i ghrelina u plazmi, pre početka terapije, bili su znatno manji kod muškaraca sa hipogonadizmom nego kod kontrolne grupe. Muškarci sa hipogonadizmom su imali izraženu insulinsu rezistenciju. Nivo ghrelina bio je u pozitivnoj korelaciji sa koncentracijom kako ukupnog tako i slobodnog testosterona. Šest meseci terapije testostolaktonom dovelo je do značajnijih povećanja ukupnog i slobodnog testosterona, smanjenje SHBG i koncentracije insulina našte i poboljšanje insulinske rezistencije kod muškaraca sa hipogonadizmom. Koncentracija ghrelina se značajno povećala do vrednosti sličnih onima kao kod ljudi sa normalnom težinom. Utvrđeno je postojanje pozitivne korelacije između ghrelina u plazmi i koncentracije testosterona (ukupnog i slobodnog). Ovi podaci su dalje podržavali teoriju da ghrelin može predstavljati važnu vezu između regulacije reprodukcije i kontrole metaboličke homeostaze (74).

Sindrom policističnih jajnika u muškaraca: revizija stein-leventhal-ovog sindroma

Zanimljivo tumačenje veze između visceralne gojaznosti i androgene funkcije u muškaraca izneto je nedavno u pokušaju da se načini revizija Sindroma Stein-Leventhal koji se do sada odnosio samo na osobe ženskog pola i o kome se mnogo više činjenica može naći u poglavlju koje se odnosi na gojaznost i reproduktivnu funkciju u žena. Kurzrock i Cohen su postavili hipotezu da se sindrom policističnih jajnika (PCOS), ili Stein-Leventhal sindrom može videti kako kod žena tako i kod muškaraca. Ova hipoteza je postavljena na osnovu nekoliko ključnih činjenica: 1. Mnoge karakteristike PCOS, osim onih koje su strogo specifične

za jajnike, često se mogu videti i kod muškaraca; 2. Smatra se da PCOS nastaje češće kao posledica poremećaja na nivou pozitivne povratne sprege između gonadotropina/ androgena i/ili insulina nego na nivou samih jajnika; 3. Postoji jasna genetska predispozicija za nastanak muške varijante PCOS posebno kod onih muškaraca koji su u srodstvu sa ženama koje imaju PCOS kao i sklonost za nastanak insulinske rezistencije, diabetes mellitus-a, gojaznosti i kardiovaskularnih oboljenja koji su karakteristični za PCOS. Drugi nemetabolički simptomi kod muškaraca sa PCOS mogu proći nezapaženo (75). Hirzutizam kao i druge manifestacije hiperandrogenemije se mogu videti kao deo normalne muške virilizacije, mada se rana ćelavost i pojačana maljavost često viđaju kod muškaraca koji su bliski rođaci žena sa PCOS (76, 77). S obzirom da su gojaznost, insulinska rezistencija, diabetes mellitus i kardiovaskularna oboljenja jedni od najčešćih uzroka morbiditeta kako kod žena tako i kod muškaraca, i budući da je PCOS jedan od najčešćih poremećaja koji se viđa kod žena, važno je napomenuti da neki muškarci imaju iste ili slične zdravstvene probleme koji se viđaju u PCOS (75).

Terapija PCOS je izuzetno važna prvenstveno zbog komplikacija koje su udružene sa ovim sindromom. Stoga, prepoznavanje ovog sindroma kod muškaraca je važno jer primena farmakološke terapije koja se koristi kod osoba ženskog pola sa PCOS može da ublaži metaboličke probleme koji se odnose na insulinsku rezistenciju i njene sekvele u muškaraca sa sličnim osnovnim defektom. Ove komplikacije obuhvataju ali nisu strogo ograničene na gojaznost, diabetes mellitus, dislipidemiju i kardiovaskularna oboljenja (78). Farmakološkom terapijom se mogu regulisati mnoge manifestacije PCOS. Kod žena sa PCOS i insulinskom rezistencijom, terapija insulinskim senzitajzerom metforminom je terapija izbora (78-81). Terapija insulinskim senzitajzerima kao što su thiazolidinedioni takođe dovodi do poboljšanja mnogih manifestacija PCOS (78). Ključno pitanje koje se postavlja je da li se korisni efekti ove terapije mogu videti i kod muškaraca. Stoga je prepoznavanje ovog sindroma kod muškaraca od velikog značaja (78-81).

Procena hipoteze o postojanju PCOS kod muškaraca je izuzetno komplikovana s obzirom na nedostatak definitivnog dijagnostičkog testa za PCOS (82). Preporučuje se da se kod rođaka prvog kolena pacijenata sa PCOS oba pola obavezno ispita postojanje fenotipskih karakteristika PCOS, prvenstveno postojanje gojaznosti, hirzutizma kod žena, rane ćelavosti i pojačane maljavosti kod muškaraca, kao i biohemijske karakteristike hiperinsulinemije i hiperandrogenizma (odnos glikemija/insulin našte manji od 4,5, postojanje oštećene glikozne tolerancije i/ili povišen nivo slobodnog testosterona i snižen nivo SHBG. Takođe je neophodno ispitivanje osnovnog molekularnog poremećaja kod osoba oba pola, jednom kada on bude jasno utvrđen (82, 83).

LITERATURA

1. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature* 2000; 404: 635-43.
2. Haffner SM, Valdez RA, Stern MP, Katz MS. Obesity, body fat distribution and sex hormones in men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1993; 17: 643-9.
3. Norman RJ, Clark AM. Obesity and reproductive disorders: a review. *Reprod Fertil Dev* 1998; 10: 55-63.

4. Lascaratos J. Sperm disorders according to the Byzantine medical writers (4th-14th centuries). *Med seculi* 2001; 13/2: 413-24.
5. Kley HK, Deselares T, Peerenboom H. Evidence for hypogonadism in massively obese males due to decreased free testosterone. *Horm Metab Res* 1981; 13: 639-41.
6. Zumoff B, Strain GW, Miller LK, et al. Plasma free and non-sex-hormone-binding-globulin-bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 929-931.
7. Khaw KT, Barrett-Connor E. Lower endogenous androgens predict central adiposity in men. *Ann Epidemiol* 1992; 2: 675-82.
8. Vermeulen A. Metabolic effects of obesity in men. *Verh K Acad Geneeskid Belg* 1993; 55: 383-93 (discussion 393-7).
9. Jensen TK, Andersson AM, Jor4gensen N, et al. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1558 Danish men. *Fertil Steril* 2004; 82: 863-70.
10. Muller M, Diederick GE, Den Tonkelaar I, Lamberts SWJ, Der Schouw YT. Endogenous sex hormones and metabolic syndrome in aging men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2618-23.
11. Plymate SR, Matej LA, Jones RE, Friedl KE. Inhibition of sex hormone-binding globulin production in the human hepatoma (Hep G2) cell line by using insulin and prolactin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67: 460-4.
12. Vermeulen A. Decreased androgen levels and obesity in men. *Ann Med* 1996; 28: 13-5.
13. Ukkola O, Gagnon J, Raniken T, et al. Age, body mass index, race and other determinants of steroid hormone variability: the HERITAGE Family Study. *Eur J Endocrinol* 2001; 45: 1-9.
14. Tsai EC, Matsumoto AM, Fujimoto WY, Boyko EJ. Association of bioavailable, free, and total testosterone with insulin resistance. *Diabetes Care* 2004; 27: 861-8.
15. Giagulli VA, Kaufman JM, Vermeulen A. Pathogenesis of the decreased androgen levels in obese men. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 997-1000.
16. Cohen PG. Aromatase, adiposity, aging and disease. The hypogonadal-metabolic-atherogenic-disease and aging connection. *Med Hypotheses* 2001; 56: 702-8.
17. Marin P, Arver S. Androgen and abdominal obesity. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1998; 12: 441-51.
18. Marin P. Testosterone and regional fat distribution. *Obes Res* 12995 (Suppl 4); 609S-12S.
19. Tan RS, Pu SJ. Impact of obesity on hypogonadism in the andropause. *Int J Androl* 2002; 25: 195-201.
20. Cohen PG. The hypogonadal-obesity cycle: role of aromatase in modulating the testosterone-estradiol shunt-a major factor in the genesis of morbid obesity. *Med Hypotheses* 1999; 52: 49-51.
21. Rochira V, Granata ARM, Madeo B, Zirilli L, Rossi G, Carani C. Estrogens in males: what have we learned in the last 10 years? *Asian J Androl* 2005; 7:P 3-20.

22. Hayes FJ, Seminara SB, Decruz S, Boepple PA, Crowley WF Jr. Aromatase inhibition in the human male reveals a hypothalamic site of estrogen feedback. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3027-35.
23. Hayes FJ, Decruz S, Seminara SB, Boepple PA, Crowley WF Jr. Differential regulation of gonadotropin secretion by testosterone in the human male: absence of a negative feedback effect of testosterone on follicle-stimulating hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 53-8.
24. Abate N, Haffner SM, Garg A, Peshock RM, Grundy SM. Sex steroid hormones, upper body obesity, and insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4522-7.
25. Pitteloud N, Hardin M, Dwyer AA, et al. Increasing insulin resistance is associated with a decrease in Leydig cell testosterone secretion in men. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 2636-41.
26. Plum L, Schubert M, Brunning JC. The role of insulin receptor signaling in the brain. *Trends Endocrinol Metab* 2005; 16: 59-65.
27. Fruhbeck G, Nutr R, Salvador J. Role of adipocytokines in metabolism and disease. *Nutr res* 2004; 24: 803-26.
28. Isidori AM, Caprio M, Strollo F, et al. Leptin and androgens in male obesity: evidence for leptin contribution to reduced androgen levels. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 3673-80.
29. Nogueiras R, Barreiro ML, Caminos JE, et al. Novel expression of resistin in rat testis: functional role and regulation by nutritional status and hormonal factors. *J Cell Sci* 2004; 117: 3247-57.
30. Yildiz BO, Suchard MA, Wong ML, McCann SM, Licinio J. Alterations in dynamics of circulating ghrelin, adiponectin, and leptin in human obesity. *PNAS* 2004; 101: 10434-9.
31. Barriero ML, Tena-Sempere M. Ghrelin and reproduction: a novel signal linking energy status and fertility? *Mol Cell Endocrinol* 2004; 226: 1-9.
32. Tena-Sempere M. Exploring the role of ghrelin as a novel regulator of gonadal function. *Growth Horm IGF Res* 2005; 15: 83-8.
33. Korbintz M, Grossman AB. Ghrelin: update on a novel hormonal system. *Eur J Endocrinol* 2004; 151: S67-70.
34. Kapoor D, Malkin CJ, Channer KS, Jones TH. Androgens, insulin resistance and vascular disease in men. *Clin Endocrinol* 2005; 63: 239-50.
35. Laakso M. Insulin resistance and cardiovascular disease. *Br J Diab Vasc Dis* 2002, 2: S9-11.
36. Ruige JB, Assendelft WJJ, Dekker JM, Kostense PJ, Heine RJ, Bouter LM. Insulin and risk of cardiovascular disease. *Circulation* 1998; 97: 996-1001.
37. Malkin CJ, Pugh PJ, Jones TH, Channer KS. Testosterone for secondary prevention in men with ischaemic heart disease. *Q J Med* 2003; 96: 521-9.
38. Ando S, Rubens R, Rottiers R. Androgen plasma levels in male subjects. *J Endocrinol Invest* 1984; 7: 21-4.

39. Barret-Connor E, Khaw KT, Yen SS. Endogenous sex hormone levels in older men with diabetes mellitus. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 895-901.
40. Barret-Connor E. Lower endogenous androgen levels and dyslipidemia in men with non insulin-dependent diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 1992; 117: 807-11.
41. Goodman-Gruen D, Barret-Connor E. Sex differences in the association of endogenous sex hormone levels and glucose tolerance status in older men and women. *Diabetes Care* 200; 23: 912-8.
42. Stellato RK, Feldman HA, Hamdy O, Horton ES, McKinlay JB. Testosterone, sex hormone binding globulin and development of type 2 diabetes in middle aged men. *Diabetes care* 200; 23: 490-4.
43. Rayner M, Mockford C, Boaz A. British Heart Foundation Statistics Database, British Heart Foundation Education Department, London 1998.
44. Liu PY, Death AK, Handelsman DJ. Androgens and cardiovascular disease. *Endocr Rev* 2003; 24: 313-40.
45. Wu FCW, Eckardstein AV. Androgens and coronary disease. *Endocr Rev* 2003; 24: 183-217.
46. English KM, Mandour O, Steeds RP, Diver MJ, Jones TH, Channer KS. Men with coronary artery disease have lower levels of androgen than men with normal coronary angiograms. *Eurn Heart J* 2000; 21: 890-4.
47. Malkin CJ, Pugh PJ, Kapoor D, Jones RD, Channer KS, Jones TH. The effect of testosterone replacement on andogenous inflammatory cytokines and lipid profiles in hypogonadal men. *J Clinical Endocrinol Metab* 2004; 89: 3313-8.
48. Van Pottelbergh I, Braeckman L, De Bacquer D, De Backer G, Kaufman JM. Differential contribution of testosterone and estradiol in determination of cholesterol and lipoprotein prifile in healthy middle-aged men. *Atherosclerosis* 2003; 166: 95-102.
49. Anderson RA, Ludlam CA, Wu FC. Haemostatic effects of supraphysiological lvels of testsoteron in normal men. *Thromb Haemost* 1995; 74: 693-7.
50. Tripathy D, Shah P, Lakshmy R, Reddy KS. Effect of testosterone replacement on whole body glucose utilization and other cardiovascular risk factors in males with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism. *Horm Metab Res* 1998; 30: 642-5.
51. O'Rahillz S. Insights into obesity and insulin resistance from the study of extreme human phenotypes. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 435-41.
52. Licinio J, Caglayan S, Ozata M, et al. Phenotypic effects of leptin replacement on morbid obesety, diabetes mellitus, hypogonadism, and behavior in leptin-deficient adults. *PNAS* 2004; 101: 4531-6.
53. Goldstone AP. Prader Willi syndrome: advances in gnetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 15: 12-20.
54. Carlsen E, Giwercman A, Keiding N, Skakkebaek NE. Evidence for decreasing quality of semen during past 50 years. *BMJ* 1992; 305: 609-13.
55. Auger J, Kuntsmann JM, czyglik F, Jouannet P. Decline in semen quality among fertile men in Paris during the past 20 years. *N Engl J Med* 1995; 332: 281-5.

56. Adamopoulos DA, Pappa A, Nicopoulou S, et al. Seminal volume and total sperm number trends in men attending subfertility clinics in the greater Athens area during the period 1977-1993. *Hum Repr* 1996; 11: 1936-41.
57. Irvine S, Cawood E, Richardson D, MacDonald E, Aitken J. Evidence of deteriorating semen quality in the United Kingdom: birth cohort study in 577 men in Scotland over 11 years. *BMJ* 1996; 312: 467-71.
58. Joffe M. Decreased fertility in Britain compared with Finland. *Lancet* 1996; 347: 1519-22.
59. Magnusdottir EV, Thorsteinsson T, Thorsteinsdottir S, Hemisdottir M, Olafsdottir K. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility. *Hum Reprod* 2005; 20: 208-15.
60. Sharpe RM, Skakkebaek NE. Are oestrogens involved in falling sperm counts and disorders of the male reproductive tract? *Lancet* 1993; 341: 1392-5.
61. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996; 104: 741-803.
62. Sharpe RM. The „oestrogen hypothesis“ - where do we stand now ? *Int J Androl* 2003, 26: 2-15.
63. Hjollund NH, Storgaard L, Ernst E, Bonde JP, Olsen J. The relation between daily activities and scrotal temperature. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 209-14.
64. Hjollund NH, Storgaard L, Ernst E, Bonde JP, Olsen J. Impact of diurnal scrotal temperature on semen quality. *Reprod Toxicol* 2002; 16: 215-21.
65. Obesity appears to negatively impact sperm quality. Available at: <http://www.urologytimes.com> – Accessed February 1, 2004.
66. Litwin MS, Nied RJ, Dhanani N. Health-related quality of life in men with erectile dysfunction. *J Gen Intern Med* 1998; 13: 159-66.
67. Vendegot S. Sex and quality of life in Denmark. *Arch Sex Behav* 1998; 27: 295-307.
68. Laumann EO, Paik A, Rosen RC. Sexual dysfunction in the United States: prevalence and predictors. *JAMA* 1999; 281: 537-44.
69. Bacon CG, Mittleman MA, Kawachi I, et al. Sexual function in men older than 50 years of age: results from the Health Professionals Follow-up Study. *Ann Intern Med* 2003, 139: 161-8.
70. Esposito K, Giugliano F, Di Palo C, et al. Effect of lifestyle changes on erectile dysfunction in obese men. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2978-84.
71. Saigal CS. Obesity and erectile dysfunction. Common problems, common solution? . *JAMA* 2004; 291: 3011-2.
72. Zumoff B, Miller LK, Strain GW. Reversal of the hypogonadotropic hypogonadism of obese men by administration of the aromatase inhibitor testolactone. *Metabolism* 2003; 52: 1126-8.
73. Pavlovich CP, King P, Goldstein M, Schlegel PN. Evidence of a treatable andocrinopathy in infertile men. *J Urol* 2001; 165: 837-41.
74. Pagotto U, Gambineri A, Pelusi C, et al. Testosterone replacement therapy restores normal ghrelin in hypogonadal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2003, 88: 4139-43.

75. Kurzrock RR, Cohen PR. Polycystic ovary syndrome in men: Stein-Leventhal syndrome revisited. *Medical hypothesis* 2007;68:480-483.
76. Govind A, Obhrai MS, Clayton RN. Polycystic ovaries are inherited as an autosomal dominant trait: analysis of 29 polycystic ovary syndrome and 10 control families. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:38-43
77. Benitez R, Sir-Petermann T, Palomino A, Angel B, Maliqueo M, Perez F, et al. Prevalence of metabolic disorders among family members of patients with polycystic ovary syndrome. *Rev Med Chil* 2001;129:707-12.
78. Stout DL, Fugate SE. Thiazolidinediones for treatment of polycystic ovary syndrome. *Pharmacotherapy* 2005;25:244-52.
79. Valazquez EM, Mendoza S, Hamer T, Sosa F, Glueck CJ.: Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy. *Metabolism* 1994;43:647-54.
80. Lord JM, Flight IH, Norman RJ. Metformin in polycystic ovary syndrome systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2003;327:951-3.
81. Harborne L, Fleming R, Lyall H, Sattar N, Norman J.: Metformin or antiandrogen in the treatment of hirsutism in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:4116-23.
82. Richardson MR. Current perspectives in polycystic ovary syndrome. *Am Fam Physician* 2003;68:697-704.
83. Legro RS, Finegood D, Dunaif A.: A fasting glucose to insulin ratio is a useful measure of insulin sensitivity in women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2694-8.

GLUKOKORTIKOIDI I GOJAZNOST

Miloš Žarković

Institut za Endokrinologiju, Klinički centar Srbije

Adresa autora:

Miloš Žarković,

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Dr Subotića 13, 11000 Beograd

GLUCOCORTICIDS AND OBESITY

Miloš Žarković

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia

Author's address:

Miloš Žarković,

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia, Dr Subotića 13, 11000 Beograd

SAŽETAK

U gojaznosti su izmenjeni brojni signalni putevi za regulaciju hormona. Kod gojaznih osoba postoji diskretna hiperaktivnost hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HHA) osovine, centralnog porekla, koja je verovatno polno specifična. Osim toga prisutna je i povećana sekrecija kortizola iz kore nadbubrega koja nije direktno vezana za HHA osovinu. Takođe je izmenjen i klirens kortizola. Najinteresantiji aspekt je promena aktivnosti 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaze tip 1 (11 β -HSD1) koja značajno doprinosi nastanku gojaznosti i metaboličkog sindroma. Selektivni inhibitori ovog enzima su u ranim fazama istraživanja pokazali dobru efikasnost, te se klinička upotreba može očekivati u skoroj budućnosti.

Ključne reči: Glukokortikoidi, 11 β -HSD1, gojaznost, nadbubreg, hipofiza.

ABSTRACT

Multiple signaling pathways are disturbed in obesity. In obesity, subtle activation of the hypothalamo-pituitary-adrenal (HPA) axis exist, probably sex specific. Increased cortisol secretion from the adrenals, independent from HPA axis, is also present. Cortisol clearance is also changed. However, the most interesting aspect is change in 11 β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 (11 β -HSD1) activity, which significantly contributes to pathogenesis of obesity and metabolic syndrome. Selective 11 β -HSD1 inhibitors showed that they are effective in obesity and metabolic treatment and clinical use can be expected soon.

Keywords: Glucocorticoids, 11 β -HSD1, obesity, adrenal, pituitary.

Telesna građa gojazne osobe, naročito osobe sa visceralnom gojaznošću, slična je građi osobe obolele od Cushingovog sindroma. Ono što karakteriše ove osobe je centralna distribucija masnog tkiva, prvenstveno u predelu trupa i u visceralnim depozitima. Do ovakve distribucije masnog tkiva dovodi dejstvo glukokortikoida. Oni smanjuju aktivnost hormon senzitivne lipaze i povećavaju lipolizu, a sa druge strane utiču na diferencijaciju preadipocita i stimulišu sintezu masti u centralnim telesnim regionima (1, 2). Osim toga, broj glukokortikoidnih receptora je značajno veći u abdominalnom (visceralnom) masnom

tkivu nego u subkutanom masnom tkivu (3, 4). Iako ne postoji jasna vezna između mutacija u glukokortikoidom receptoru, neke varijante glukokortikoidnog receptora se nalaze češće kod osoba sa abdominalnom gojaznošću (5).

Kod gojaznih osoba prisutan je i poremećaj regulacije hipotalamo-hipofizno-adrenalne (HHA) osovine. Poremećaj regulacije HHA osovine se odigrava na više nivoa od poremećaja bazalne sekrecije ACT i kortizola, preko izmenjenog odgovora HHA osovine na stimulaciju do promena u perifernoj aktivnosti metabolizmu kortizola (6). Kod gojaznih osoba serumske koncentracije kortizola i ACTH su najčešće normalne, a dnevni ritam je očuvan (7). Međutim, kod žena sa visceralnom gojaznošću prisutan je poremećaj pulsatilne sekrecije ACTH. Ovaj poremećaj se manifestuje povećanjem frekvencije i smanjenjem amplitude ACTH pulsa u odnosu na osobe sa normalnom telesnom težinom. Ove hronobiološke promene su bile prisutne samo tokom jutra, da bi se frekvencija i amplituda sekrecije ACTH normalizovale tokom dana. Međutim, kod žena sa visceralnom gojaznošću, u večernjim časovima bila je povećana frekvencija pulseva kortizola (8). Ovakva disocijacija pulsatilne sekrecije ACTH i kortizola ukazuje na izmenu u neuroendokrinoj regulaciji lučenja ACTH, ali i na promene u adrenalnoj sekreciji kortizola. Koncentracija kortizola u 24 h urinu je povećana kod gojaznih žena, a prisutna je korelacija sa parametrima koji ukazuju na visceralnu distribuciju masti (odnos struk-kuk) (9, 10). Osobe sa abdominalnom gojaznošću naročito karakteriše povećana koncentracija urinarnog kortizola tokom noći (11). Međutim, neke studije ukazuju na sniženu koncentraciju urinarnog kortizola, ukoliko se on izrazi prema telesnoj površini (12). Ovo se slaže i sa podacima o ubrzanom klirensu kortizola koji je nađen u gojaznosti i insulinskoj rezistenciji (12, 13).

Dobro je poznato da unos hrane dovodi do povećanja koncentracije kortizola. Kod normalno uhranjenih osoba, ovaj skok kortizola je naročito izražen posle obroka koji su bogati proteinima, dok je zanemariv posle obroka koji se sastoje od ugljenih hidrata (14, 15). Međutim, osobe sa abdominalnom gojaznošću, u poređenju sa osobama sa perifernim tipom gojaznosti, imaju značajno veću sekreciju kortizola posle obroka bogatog ugljenim hidratima (16).

Odgovor na različite dinamske testove HHA osovine je izmenjen u gojaznosti. U odgovoru na kontrolisani (laboratorijski) stres koncentracije kortizola u krvi kod muškaraca i žena sa abdominalnom gojaznošću su značajno veće nego u kontrolnoj grupi (17, 18). Stimulacija HHA osovine primenom CRH ili AVP dovodi do značajno većeg porasta ACTH i kortizola u osoba sa abdominalnom gojaznošću nego u osoba sa perifernom gojaznošću (12, 19). Osim toga i stimulacija kore nadbubrega primenom ACTH analoga dovodi do značajno veće sekrecije kortizola u osoba sa visceralnom gojaznošću (19, 20). Standardni supresioni testovi (deksametazonski test sa 1 mg) su normalni u gojaznih osoba. Supresija HHA osovine manjim dozama glukokortikoida je predložena radi bolje procene njene osetljivosti (21). Pasquali i saradnici su analizirali odgovor HPA osovine na supresiju malim dozama deksametazona (0.0035 mg, 0.0070 mg, 0.015 mg/kg/telesne težine, i standardni test sa 1 mg). U njihovoj analizi stepen supresije HPA osovine zavisio je od pola i koncentracije deksametazona u krvi. Međutim, samo kod žena je abdominalna gojaznost značajno

uticala na stepen supresije HPA ose, i to tako što su osobe sa većim obimom struka imale manju supresiju HPA osovine (22). Alprazolam je benzodiazepin koji koji inhibira HPA osovinu aktivacijom GABA sistema u CNS-u (23). Viccenati i saradnici su pokazali da primena alprazolama dovodi do značajno veće supresije HHA osovine u gojaznih nego u osoba sa normalnom telesnom težinom (24). Ovi podaci govore u prilog tome u osoba sa abdominalnom gojaznošću postoji smanjena osetljivost HHA osovine na supresiju, kao i aktivacija kore nadbubrega

11 β -hydroxysteroid dehydrogenase (11 β -HSD) su enzimi koji regulišu bioaktivnost endogenih i sintetskih glukokortikoida. Poznate su dve forme 11 β -HSD označene sa 11 β -HSD1 i 11 β -HSD 2. Tridesetčetiri kilodaltona 11 β -HSD1 se nalazi u jetri, testisima, plućima, masnom tkivu, proksimalnom tubulu bubrega, hipofizi kao i nekim delovima CNS-a. Ovaj enzim može da katalizuje oksidaciju kortizola koristeći NADP⁺ kao kofaktor, ali i redukciju kortizona koristeći NADPH kao kofaktor. U ćelijama je redukcija kortizona dominantan put. Mnogi prirodni i sintetski glukokortikoidi (na primer kortizon i prednizon) su 11-ketosteroidi. Da bi postali biološki aktivni oni moraju da redukcijom pređu u 11 β hidroksi oblike. U jetri ovaj proces katalizuje 11 β -HSD1. 11 β -HSD2 ima 41-kilodalton. Ovaj enzim katališe oksidaciju kortizola i kortikosterona, koristeći NAD⁺ kao kofaktor. Ovaj enzim je lokalizova u distalnom nefronu, kolnu, placenti i pljuvačnim žlezdama. 11 β -HSD2 inaktivise kortizol i tako ga sprečava da se veže za mineralkortikoidni receptor. Nedostatak ovog enzima, ili njegova inhibicija karbenokolonom dovodi do sindroma "prividnog viška mineralkortikoida", jer se glukokortikoidi vezuju za mineralkortikoidni receptor i ostvaruju mineralkortikoidne efekte. U placenti 11 β -HSD2 inaktivise prirodne i sintetske (prednizon) glukokortikoide (25).

11 β -HSD1 se nalazi u blizini glukokortikoidnih receptora. Ovi receptori imaju relativno nizak afinitet za kortizol. Pošto je koncentracija kortizona u krvi relativno konstantna, pa čak i veća od koncentracije kortizola u periodu dnevnog minimuma Walker i saradnici su pretpostavili da je fiziološka uloga ovog enzima održavanje edekvatnog stepena aktivacije glukokortikoidnih receptora u tkivima u kojima je to neophodno (26). Sa druge strane, povećana aktivnost 11 β -HSD1 mogla bi da dovede do povećanja koncentracije kortizola u masnom tkivu i u jetri i time prouzrokuje neke od karakteristika metaboličkog sindroma. Ove promene ne bi dovele do promena u koncentraciji kortizola u plazmi, ukoliko je očuvana HHA osovina (27).

Da bi se ispitala uloga 11 β -HSD1 razvijen je model miša kod koga je neutralisan gen za sintezu 11 β -HSD1 (11 β -HSD1 nokaut miš). Ove životinje karakterišu povišene vrednosti ACTH i kortikosterona tokom dnevnog minimuma sekrecije (nadira) i prenatlažen odgovor HHA osovine na stres, sa usporenim oporavkom osovine posle stresa. Takođe, prisutna je smanjena supresibilnost HHA osovine egzogenim kortizolom. Ovo ukazuje da 11 β -HSD1 pojačava delovanje glukokortikoida i da je značajan regulator aktivnosti glukokortikoida u nervnom sistemu (28). Ishrana bogata mastima dovodi do gojaznosti i porasta glikemije kod miša. 11 β -HSD1 nokaut miš ima normalnu glikemiju tokom uobičajene ishrane, a značajno manji porast glikemije u odnosu na životinje sa očuvanom 11 β -HSD1 tokom ishrane

bogate mastima (29). Osim toga 11 β -HSD1 nokaut miš ima značajno nižu koncentraciju triglicerida tokom normale ishrane. Ove životinje imaju i poboljšanu toleranciju na glukozu, što je posledica povećane hepatične osetljivosti na insulin (30). Kod ovih miševa prisutna je i veća osetljivost adipocita na insulin, a tokom ishrane bogatom mastima ne razvijaju visceralni tip gojaznosti (31). Nasuprot tome životinje sa povećanom ekspresijom 11 β -HSD1 u masnom tkivu imaju karakteristike metaboličkog sindroma. Ove životinje imaju povećane nivoe kortikosterona u masnom tkivu. One razvijaju abdominalnu gojaznost prilikom normalne ishrane, a posebno tokom ishrane bogate mastima. Takođe nastaje izraziti insulin rezistentni diabetes, hiperlipemija i hiperfagija (32). Osim toga ove životinje imaju i visok krvni pritisak. Njihov krvni pritisak je osetljiv na unos soli i praćen je povišenim vrednostima angiotenzina i aldosterona, a normalizuje se primenom selektivnih antagonista angiotenzinskih receptora (33). Životinje koje imaju povećanu ekspresiju 11 β -HSD1 samo u jetri ne razvijaju abdominalnu gojaznost. Međutim kod njih nastaje insulinska rezistencija, dislipidemija i arterijska hipertenzija (34).

Iako je na transgenskim životinjama jasno pokazana uloga 11 β -HSD1 pitanje je koliko je 11 β -HSD1 značajan u metabolizmu kortizola kod ljudi. Novija istraživanja ukazuju na značajnu ulogu visceralnog masnog tkiva u kortizona i kortizol. Ukupna splanhična produkcija kortizola je oko 45 nmol/min. Od toga, produkcija kortizola u jetri je oko 15 nmol/min, a ekstrahepatična je oko 30 nmol/min. Ovi podaci ukazuju na to da visceralno masno tkivo značajno doprinosi regeneraciji kortizola i time se jetra izlaže značajno većim koncentracijama kortizola. Ovo doprinosi nastajanju metaboličkog sindroma (35).

Kod gojaznih životinja postoji izmenjena aktivnost ekspresija gena i aktivnost 11 β -HSD1. Međutim, ove promene su tkivno specifične. Najčešće je aktivnost 11 β -HSD1 povećana u adipocitima, a smanjena u jetri, ali se ovaj oblik tkivno specifične ekspresije ne nalazi u svim oblicima gojaznosti i (27). Brojne studije su pokazale da je kod gojaznih ljudi smanjena aktivnost 11 β -HSD1 u jetri (36-38). Sa druge strane povećana je aktivnost 11 β -HSD1 u masnom tkivu, što je dokazano i analizom biopsija subkutanog masnog tkiva i tehnikama mikrodijalize (36, 37, 39). Nažalost pouzdani podaci o generisanju kortizola i aktivnosti 11 β -HSD1 u visceralnom masnom tkivu gojaznih osoba za sada ne postoje (27).

Ekspresija i aktivnost 11 β -HSD1 je regulisana na više načina. Dva najinteresantija su regulacija faktorima inflamacije i regulacija nutritivnim faktorima. Pokazano je da interleukin-1 i TNF- α povećavaju ekspresiju 11 β -HSD1 u brojnim tkivima (40). Uvo ukazuje da je 11 β -HSD1 tkivno specifični regulator glukokortikoidnog odgovora i ima ulogu u aktivaciji HPA osovine koja prati sistemsku inflamatornu reakciju. Ne treba zaboraviti da se i gojaznost može smatrati zapaljenjskim procesom. Nutritivni faktori, delujući direktno ili preko drugih hormona mogu da modulišu aktivnost 11 β -HSD1. Ishrana bogata mastima dovodi do smanjenja aktivnosti 11 β -HSD1 u masnom tkivu miša (41). Kod miša, senzitivnost 11 β -HSD1 u adipocitima na regulaciju mastima u ishrani korelira sa osetljivošću na i hranom izazvanu gojaznost (41). Insulin smanjuje aktivnost 11 β -HSD1 u humanim fibroblastima (42). Kod ljudi hormon rasta i IGF1 takođe suprimuju aktivnost 11 β -HSD1 (43). Interesantno je da PPAR- γ ligandi suprimuju aktivnost 11 β -HSD1 i u adipocitima i u jetri (44, 45). Ovakva

aktivnost hormona rasenja i da PPAR- γ liganda bi mogla da objasni neke karakteristike deficita hormona rasta, kao i povoljne efekte PPAR- γ liganda u metaboličkom sindromu. Moguće je da je jedna od uloga 11 β -HSD1 i u prilagođavanju na promene u ishrani, i da je u gojaznosti nastao poremećaj njegove regulacije (27).

Ove karakteristike čine 11 β -HSD1 pogodnim ciljem u terapiji metaboličkog sindroma i gojaznosti. Do sada postoji 35 patenata za selektivne 11 β -HSD1 inhibitore. Karbenoksolon je neselektivni inhibitor 11 β -HSD, odnosno inhibira oba enzima, više 11 β -HSD2. Njegova primena kod zdravih osoba povećava insulinsku senzitivnost, delujući na 11 β -HSD1 u jetri (26). Karbenoksolon takođe povećava insulinsku senzitivnost u diabetesu (46). Međutim, on nije imao efekte u gojaznih, verovatno zato što je aktivnost 11 β -HSD1 u jetri snižena kod gojaznih osoba (39). Specifični inhibitor 11 β -HSD1 primenjen je pacovima koji su hranjeni sa hranom bogatom mastima. Primena 11 β -HSD1 inhibitora nije smanjila unos hrane, kao ni dobitak telesne težine. Međutim, značajno je promenila distribuciju masnog tkiva. Težina mezenterijalnog masnog tkiva smanjena je 18%, kao i veličina adipocita, ali nije bilo uticaja na retroperitonealno i epididimalno masno tkivo. Takođe, su značajno smanjeni lipidi u plazmi, kao i količina masti u jetri (47). Posebno je interesantan uticaj 11 β -HSD1 inhibitora na aterogenezu. Na modelu ApoE nokaut miša pokazano je da 11 β -HSD1 inhibitori veoma značajno smanjuju stvaranje i razvoj ateromatoznih ploča (48).

Očigledno je da su u gojaznosti izmenjeni brojni signalni putevi za regulaciju hormona. Kod gojaznih osoba postoji diskretna hiperaktivnost HHA osovine, centralnog porekla, koja je verovatno polno specifična. Osim toga prisutna je i povećana sekrecija kortizola iz kore nadbubrega koja nije direktno vezana za HHA osovinu. Takođe je izmenjen i klirens kortizola. Najinteresantiji aspekt je promena aktivnosti 11 β -HSD1 koja značajno doprinosi nastanku gojaznosti i metaboličkog sindroma. Selektivni inhibitori ovog enzima su u ranim fazama istraživanja pokazali dobru efikasnost, te se klinička upotreba može očekivati u skorjoj budućnosti.

LITERATURA

- (1) Bjorntorp P. The regulation of adipose tissue distribution in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996; 20(4):291-302.
- (2) Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21(6):697-738.
- (3) Rebuffe-Scrive M, Lundholm K, Bjorntorp P. Glucocorticoid hormone binding to human adipose tissue. *Eur J Clin Invest* 1985; 15(5):267-271.
- (4) Rebuffe-Scrive M, Bronnegard M, Nilsson A, Eldh J, Gustafsson JA, Bjorntorp P. Steroid hormone receptors in human adipose tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71(5):1215-1219.
- (5) Rosmond R, Radulovic V, Holm G. A brief update of glucocorticoid receptor variants and obesity risk. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083:153-164.
- (6) Pasquali R, Vicennati V, Cacciari M, Pagotto U. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity in obesity and the metabolic syndrome. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083:111-128.

- (7) Chalew S, Nagel H, Shore S. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obesity. *Obes Res* 1995; 3(4):371-382.
- (8) Pasquali R, Biscotti D, Spinucci G et al. Pulsatile secretion of ACTH and cortisol in premenopausal women: effect of obesity and body fat distribution. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 48(5):603-612.
- (9) Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(2):341-346.
- (10) Marin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jern S, Bjorntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism* 1992; 41(8):882-886.
- (11) Duclos M, Corcuff JB, Etcheverry N, Rashedi M, Tabarin A, Roger P. Abdominal obesity increases overnight cortisol excretion. *J Endocrinol Invest* 1999; 22(6):465-471.
- (12) Vicennati V, Pasquali R. Abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in nondepressed women with abdominal obesity and relations with insulin resistance: evidence for a central and a peripheral alteration. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85(11):4093-4098.
- (13) Holt HB, Wild SH, Postle AD et al. Cortisol clearance and associations with insulin sensitivity, body fat and fatty liver in middle-aged men. *Diabetologia* 2007; 50(5):1024-1032.
- (14) Ishizuka B, Quigley ME, Yen SS. Pituitary hormone release in response to food ingestion: evidence for neuroendocrine signals from gut to brain. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57(6):1111-1116.
- (15) Leal AM, Moreira AC. Food and the circadian activity of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30(12):1391-1405.
- (16) Vicennati V, Ceroni L, Gagliardi L, Gambineri A, Pasquali R. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis to high-protein/fat and high-carbohydrate meals in women with different obesity phenotypes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(8):3984-3988.
- (17) Epel EE, Moyer AE, Martin CD et al. Stress-induced cortisol, mood, and fat distribution in men. *Obes Res* 1999; 7(1):9-15.
- (18) Moyer AE, Rodin J, Grilo CM, Cummings N, Larson LM, Rebuffe-Scrive M. Stress-induced cortisol response and fat distribution in women. *Obes Res* 1994; 2(3):255-262.
- (19) Pasquali R, Cantobelli S, Casimirri F et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in obese women with different patterns of body fat distribution. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77(2):341-346.
- (20) Marin P, Darin N, Amemiya T, Andersson B, Jern S, Bjorntorp P. Cortisol secretion in relation to body fat distribution in obese premenopausal women. *Metabolism* 1992; 41(8):882-886.
- (21) Huizenga NA, Koper JW, de LP et al. Interperson variability but intraperson stability of baseline plasma cortisol concentrations, and its relation to feedback sensitivity of the hypothalamo-pituitary-adrenal axis to a low dose of dexamethasone in elderly individuals. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83(1):47-54.

- (22) Pasquali R, Ambrosi B, Armanini D et al. Cortisol and ACTH response to oral dexamethasone in obesity and effects of sex, body fat distribution, and dexamethasone concentrations: a dose-response study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(1):166-175.
- (23) Arvat E, Giordano R, Grottoli S, Ghigo E. Benzodiazepines and anterior pituitary function. *J Endocrinol Invest* 2002; 25(8):735-747.
- (24) Vicennati V, Ceroni L, Gagliardi L et al. Response of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to small dose arginine-vasopressin and daily urinary free cortisol before and after alprazolam pre-treatment differs in obesity. *J Endocrinol Invest* 2004; 27(6):541-547.
- (25) Auchus RJ, Miller WL. The Principles, Pathways, and Enzymes of Human Steroidogenesis. In: DeGroot LJ, Jameson LJ, editors. *Endocrinology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006: 2263-2286.
- (26) Walker BR, Connacher AA, Lindsay RM, Webb DJ, Edwards CR. Carbenoxolone increases hepatic insulin sensitivity in man: a novel role for 11-oxosteroid reductase in enhancing glucocorticoid receptor activation. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80(11):3155-3159.
- (27) Walker BR, Andrew R. Tissue production of cortisol by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 and metabolic disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1083:165-184.
- (28) Harris HJ, Kotelevtsev Y, Mullins JJ, Seckl JR, Holmes MC. Intracellular regeneration of glucocorticoids by 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase (11beta-HSD)-1 plays a key role in regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis: analysis of 11beta-HSD-1-deficient mice. *Endocrinology* 2001; 142(1):114-120.
- (29) Kotelevtsev Y, Holmes MC, Burchell A et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 knockout mice show attenuated glucocorticoid-inducible responses and resist hyperglycemia on obesity or stress. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94(26):14924-14929.
- (30) Morton NM, Holmes MC, Fievet C et al. Improved lipid and lipoprotein profile, hepatic insulin sensitivity, and glucose tolerance in 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 null mice. *J Biol Chem* 2001; 276(44):41293-41300.
- (31) Morton NM, Paterson JM, Masuzaki H et al. Novel adipose tissue-mediated resistance to diet-induced visceral obesity in 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1-deficient mice. *Diabetes* 2004; 53(4):931-938.
- (32) Masuzaki H, Paterson J, Shinyama H et al. A transgenic model of visceral obesity and the metabolic syndrome. *Science* 2001; 294(5549):2166-2170.
- (33) Masuzaki H, Yamamoto H, Kenyon CJ et al. Transgenic amplification of glucocorticoid action in adipose tissue causes high blood pressure in mice. *J Clin Invest* 2003; 112(1):83-90.
- (34) Paterson JM, Morton NM, Fievet C et al. Metabolic syndrome without obesity: Hepatic overexpression of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in transgenic mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004; 101(18):7088-7093.
- (35) Andrew R, Westerbacka J, Wahren J, Yki-Jarvinen H, Walker BR. The contribution of visceral adipose tissue to splanchnic cortisol production in healthy humans. *Diabetes* 2005; 54(5):1364-1370.

- (36) Rask E, Walker BR, Soderberg S et al. Tissue-specific changes in peripheral cortisol metabolism in obese women: increased adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 activity. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(7):3330-3336.
- (37) Rask E, Olsson T, Soderberg S et al. Tissue-specific dysregulation of cortisol metabolism in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(3):1418-1421.
- (38) Stewart PM, Boulton A, Kumar S, Clark PM, Shackleton CH. Cortisol metabolism in human obesity: impaired cortisone-->cortisol conversion in subjects with central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(3):1022-1027.
- (39) Sandeep TC, Andrew R, Homer NZ, Andrews RC, Smith K, Walker BR. Increased in vivo regeneration of cortisol in adipose tissue in human obesity and effects of the 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 inhibitor carbenoxolone. *Diabetes* 2005; 54(3):872-879.
- (40) Tomlinson JW, Walker EA, Bujalska IJ et al. 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1: a tissue-specific regulator of glucocorticoid response. *Endocr Rev* 2004; 25(5):831-866.
- (41) Morton NM, Ramage L, Seckl JR. Down-regulation of adipose 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 by high-fat feeding in mice: a potential adaptive mechanism counteracting metabolic disease. *Endocrinology* 2004; 145(6):2707-2712.
- (42) Hammami MM, Siiteri PK. Regulation of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase activity in human skin fibroblasts: enzymatic modulation of glucocorticoid action. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73(2):326-334.
- (43) Moore JS, Monson JP, Kaltsas G et al. Modulation of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase isozymes by growth hormone and insulin-like growth factor: in vivo and in vitro studies. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84(11):4172-4177.
- (44) Berger J, Tanen M, Elbrecht A et al. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma ligands inhibit adipocyte 11beta -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression and activity. *J Biol Chem* 2001; 276(16):12629-12635.
- (45) Hermanowski-Vosatka A, Gerhold D, Mundt SS et al. PPARalpha agonists reduce 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 in the liver. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 279(2):330-336.
- (46) Andrews RC, Rooyackers O, Walker BR. Effects of the 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase inhibitor carbenoxolone on insulin sensitivity in men with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(1):285-291.
- (47) Berthiaume M, Laplante M, Festuccia W et al. Depot-specific modulation of rat intra-abdominal adipose tissue lipid metabolism by pharmacological inhibition of 11beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1. *Endocrinology* 2007; 148(5):2391-2397.
- (48) Hermanowski-Vosatka A, Balkovec JM, Cheng K et al. 11beta-HSD1 inhibition ameliorates metabolic syndrome and prevents progression of atherosclerosis in mice. *J Exp Med* 2005; 202(4):517-527.

ULOGA ANTIPSIHOTIKA U PROMENI TELESNE TEŽINE I METABOLIČKOG STATUSA

Mirjana Doknić¹, Nadja Marić², Miroslava Jašović-Gašić², Aleksandar Damjanović², Vera Popović¹
¹Centar za neuroendokrinologiju, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički Centar Srbije, ²Institut za psihijatriju, Klinički Centar Srbije

Adresa autora:

Ass. dr Mirjana Doknić,

Centar za neuroendokrinologiju, Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički Centar Srbije, Dr Subotića 13, 11000 Beograd, Srbija

E- mail: sunce@beotel.yu, tel: 063 8675537, fax: 011 2685357

THE ROLE OF ANTIPSYCHOTICS ON BODY WEIGHT CHANGES AND METABOLIC STATUS

Mirjana Doknić¹, Nadja Marić², Miroslava Jašović-Gašić², Aleksandar Damjanović², Vera Popović¹
¹Neuroendocrine Unit, Institute for Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, Clinical Center Serbia, ²Institute for Psychiatry, Clinical Center Serbia

Author's address:

Ass. dr Mirjana Doknić,

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia, 11000 Belgrade, Serbia

E- mail: sunce@beotel.yu, tel: ++381 63 8675537, fax: ++381 11 2685357

SAŽETAK

Poslednjih 15 godina antipsihotici druge generacije (SGA) ili "atipični" (klozapin, risperidon, olanzapin i drugi) se sve više uvode u kliničku praksu. SGA imaju svojstvo da indukuju porast telesne težine, sa dugotrajnim posledicama po metabolizam glikoze i lipida. Uprkos činjenici da porast telesne težine na SGA dostiže posle izvesnog vremena plato, njihova upotreba može da izazove i dramatičan efekat. Opisani su slučajevi porasta telesne težine za 50 kg nakon 5 godina upotrebe ovih lekova. Naši autori su objavili slučaj bolesnice koja je posle 4 meseca terapije sa SGA dobila 20 kg u telesnoj težini.

Sve je više dokaza da periferni hormoni, leptin iz masnog tkiva, insulin iz pankreasa i grelin iz želuca, zajedno sa centralnim signalima iz hipotalamusa moduliraju aktivnost oreksigenih i anoreksigenih peptidergičkih neurona u hipotalamusu. U hipotalamusu se integrišu serotoninski i histaminski signali sa perifernim hormonima u cilju precizne kontrole nutritivnog statusa. SGA deluju preko mnogobrojnih receptora, uključujući serotoninske (5HT_{2a} i 5HT_{2c}) i histaminske, smanjujući preko njih uticaj anoreksigenih signala (serotonin, histamine, leptin).

Ključne reči: antipsihotici, telesna težina, leptin, insulin, grelin

ABSTRACT

Within the past 15 years, second generation antipsychotics (SGA), or "atypical", antipsychotic drugs (e.g. clozapine, risperidone, olanzapine and others) have been introduced into clinical practice. Atypical antipsychotics (SGA) like clozapine and olanzapine have the propensity to induce weight-gain which might have long term effects on glucose tolerance and dyslipidemia. Despite the observation that SGA-induced weight gain tends to plateau after

a given time, weight gain during long-term treatment can reach dramatic effects, for example in a twin case report, 5 years of clozapine treatment resulted in nearly 50 kg weight gain and in our own experience, 4 months of clozapine resulted in over 20 kg weight gain.

Accumulating evidence supports the model that peripheral metabolic hormones leptin from the adipose tissue, pancreatic insulin, and gut ghrelin and central signals converge in the hypothalamus, and profoundly modulate activity of the orexigenic and anorexigenic peptidergic neurons in the hypothalamic arcuate nucleus. Within the hypothalamus serotonin and histamine signals are integrated with peripheral hormones to produce a coordinated response to nutrient state. SGA act at multiple receptor sites, including serotonin 5HT_{2a} and 5HT_{2c}, and histaminic receptors and thus decrease the input of inhibitory signals (serotonin, histamine, leptin).

Key words: antipsychotics, body weight, leptin, insulin, ghrelin

Kliničke opservacije su još početkom prošlog veka pokazale da pacijenti sa psihotičnim poremećajima imaju sklonost ka povećanju telesne težine. Na osnovu savremenih studija, danas se zna da je prevalenca gojaznosti kod osoba sa shizofrenijom i afektivnim poremećajima 1,5 do 2 puta veća nego u opštoj populaciji [1].

Sa uvodjenjem antipsihotika druge generacije tj. atipičnih antipsihotika (SGA- “second generation antipsychotics”) u poslednjih 15 godina, poraslo je interesovanje za metabolički status bolesnika sa shizofrenijom. Razlog tome je činjenica da je glavno neželjeno dejstvo ovih lekova upravo porast telesne težine (TT). Pažnju posebno privlači udruženost shizofrenije sa abdominalnom gojaznošću, dislipidemijom, arterijskom hipertenzijom i insulinskom rezistencijom (IR), sa ili bez šećerne bolesti, što su karakteristike metaboličkog sindroma [2].

Medjutim ne može se zanemariti ni uloga antipsihotika prve generacije (FGA – “first generation antipsychotics”) u promeni metaboličkog statusa. Naime, studije od pre 30 godina kada su u upotrebi bili samo FGA, pokazale su udruženost shizofrenije sa prekomernom telesnom težinom i porastom insulinske rezistencije. Pacijenti lečeni sa FGA takodje imaju abnormalnu glikoregulaciju, jer tokom OGTT pokazuju veće koncentracije glukoze i insulina od zdrave kontrole [3,4].

Takodje treba imati na umu da je gojaznost kod ovih pacijenata zabeležena i u eri pre postojanja antipsihotika, dakle u prvoj polovini dvadesetog veka. Naime, studije pokazuju da pacijenti sa shizofrenijom i pre uvodjenja antipsihotika uopšte, pokazuju izvesne metaboličke abnormalnosti. Na taj način shizofrenija kao bolest «per se» je stanje poremećene glikozne tolerancije. Smatra se da je povezanost promena u glikoregulaciji i shizofrenije genetski uslovljena.

Ipak, fokus u promeni telesne težine i metaboličkih poremećaja, stavlja se najviše na antipsihotike druge generacije –SGA (klozapin, olanzapin, rispolept, kvetiapin) koji su zbog povoljnog učinka u kontroli bolesti poslednjih godina u širokoj upotrebi. Osim porasta telesne težine imaju dugotrajan efekat na glukoznu intoleranciju i dislipidemiju [5,6]. Uprkos shvatanju da porast telesne težine posle izvesnog vremena dostiže plato, porast težine nekada može da bude dramatičan. Tako na primer, objavljen je slučaj gde je pacijent dobio 50kg u TT tokom pet godina lečenja olanzapinom ili slučaj bolesnice opisan od strane naših autora, koja je tokom 4 meseca od uvodjenja leka dobila preko 20kg u TT [7,8]. Naime, porast TT se

odigrava odmah nakon uvođenja SGA u toku prvih 8 nedelja. Ovo neželjeno dejstvo terapije SGA, najviše uzrokuje olanzapin, zatim klozapin, rispolept pa kvietapin.

Istraživanja su pokazala da SGA terapija može da uzrokuje brzi porast u TT, tako da već posle 4 nedelje težina raste prosečno 0.5 - 5kg, i to pretežno na račun visceralnog masnog tkiva [9].

Mehanizam kojim SGA indukuju porast telesne težine nije sasvim poznat. Ipak, neke od pretpostavki koje to objašnjavaju su:

- (1) SGA obzirom na svoje sedativno dejstvo smanjuju fizičku aktivnost pacijenta i time potrošnju energije
- (2) SGA povećavaju aktivnost endogenih opijata što ima za posledicu zadovoljenje hedonističkih potreba pacijenta unosom hrane
- (3) SGA menjaju funkciju lateralnog hipotalamusnog jedra, koje je anatomski centar regulacije telesne težine preko serotoninских i histaminskih puteva. Serotoninska disfunkcija dovodi do promena u melanokortinskom sistemu, koji je krucijalan za kontrolu sitosti. Klozapin i olanzapin koji su udruženi sa većim rizikom od gojaznosti imaju izuzetno veliki afinitet za 5-HT_{2C}, dok haloperidol koji pripada FGA ima minimalnu serotonergičnu aktivnost
- (4) SGA blokiraju transport glukoze delujući na glukozni transporter protein GLUT u ćeliji u perifernom i moždanom tkivu [10]
- (5) SGA direktno povećavaju insulinsku rezistenciju i utiču na porast nivoa triglicerida povećavajući lipogenezu i inhibirajući lipolizu
- (6) Neki SGA imaju direktno dejstvo na poremećaj funkcije β-ćelija pankreasa [11]

Osim uticaja koji SGA imaju na kontrolu gladi i sitosti na centralnom nivou tj. hipotalamusu sve je više dokaza i o uticaju ovih lekova na periferne signale u kontroli energetske homeostaze. Periferni signali u koje ubrajamo leptin, insulin i grelin moduliraju na nivou hipotalamusa oreksigene i anoreksigene neurone [12,13,14]. Leptin-periferni anoreksigen, marker količine masnog tkiva, koji daje osećaj sitosti i grelin-periferni oreksigen, produkt sluznice želuca koji stimuliše glad, deluju u suprotnom smislu na hipotalamo-hipofiznu osovinu. Nivo leptina korelira sa količinom masnog tkiva, veći je kod gojaznih, sugerišući da je gojaznost stanje rezistencije na leptin [15,16,17]. Smatra se da SGA preko 5HT_{2a}, 5HT_{2c} i histaminskih receptora smanjuju osetljivost centralnih anoreksigenih puteva na leptin, serotonin i histamin.

O ulozi grelina na porast telesne težine izazvane terapijom SGA još uvek nema pouzdanih podataka. Poznato je da je grelin važan faktor u mehanizmu nastanka gojaznosti jer stimuliše unos hrane [18,19]. Malobrojne studije koje se bave ovim problemom pokazuju da nema bitnih promena u nivou grelina tokom SGA terapije. Samo jedna studija je utvrdila povećan nivo grelina tokom primene antipsihotika koja je uzrokovala porast telesne težine [20]. Najviše dokaza ide u prilog povećane neosetljivosti na endogeni leptin tokom terapije sa SGA, što daje mogućnost da grelin nesmetano favorizuje pozitivnu energetske ravnotežu u ranom periodu ove terapije.

Prekomerna telesna težina je svakako jedan, ali ne i jedini faktor veće učestalosti šećerne bolesti u bolesnika sa shizofrenijom. Promene u metaboličkom statusu nisu posledica

samo povećane telesne težine, o čemu svedoči i studija naših autora [21]. Pokazano je da i pacijenti sa normalnim indeksom telesne mase (BMI), na terapiji sa FGA, pokazuju poremećaj glikoregulacije u odnosu na zdrave osobe. Prilikom prevodjenja ovih pacijenata na terapiju sa SGA radi bolje kontrole bolesti, beleži se porast telesne težine ali bez bitnog pogoršanja glikoregulacije. Suptilnija istraživanja pokazuju da iako telesna težina raste tokom SGA terapije, nema dramatičnih akutnih kliničkih poremećaja glikoregulacije kao što se ranije mislilo [22,23]. U prilog tome je studija u kojoj su tokom tri nedelje zdravi dobrovoljci primali olanzapin i risperidon, ali bez promena u insulinskoj senzitivnosti [24].

Smatra se da su faktori rizika za nastanak dijabetes melitusa (DM) kod bolesnika sa shizofrenijom brojni od kojih su najvažniji: porodična anamneza, način života, pušenje, poremećaj u načinu ishrane, fizička nekativnost i antipsihotici druge generacije. Osim navedenog, za nastanak šećerne bolesti u shizofreniji bitan faktor je i tzv.unutrašnji stres ("intrinsic stress"), koji podrazumeva disregulaciju hipotalamo-hipofizno-adrenalne osovine (HPA) u smeru njene hiperaktivacije, sa posledičnim hiperkortizolizmom [25]. Povišen nivo kortizola važan je činilac poremećaja njihove glikoregulacije, nastanka DM i izmenjenog telesnog sastava. Smatra se da izmenjen telesni sastav uslovljava centripetalni raspored masnog tkiva kod ovih pacijenata, što svakako doprinosi daljem porastu insulinske rezistencije. Tokom terapije sa SGA smanjuje se vrednost kortizola, što je dokaz i uspešnosti terapije. Mehanizam kojim nizak kortizol dovodi do daljeg porasta telesne težine nije sasvim jasan. Smatra se da SGA smanjuju kortikotropni hormon (CRH), koji je anoreksigeni faktor. Moguće da nizak kortizol uspostavlja novu ravnotežu u limbičkom sistemu, koja ima svrhu da povećanim unosom hrane smanji pomenuti unutrašnji stres u shizofreniji [26].

Nagomilana visceralna mast kod ovih pacijenata ima za posledicu porast insulinske rezistencije i predstavlja depo iz koga se povećano sekretuju slobodne masne kiseline (FFA) aktivacijom $\beta 3$ adrenoreceptora. Ovo se naročito dešava noću i eksperimenti na psima su potvrdili da povećan fluks FFA deluje na jetru tako što povećava hepatičku insulinsku rezistenciju i direktno inhibira dejstvo insulina u jetri [27]. Smatra se da hepatička IR predstavlja primarni defekt u razvoju periferne IR, pa i osobe koje nisu gojazne imaju rizik od razvoja hepatičke IR. Antipsihotici bi promenom centralnog noradrenergičkog sistema mogli da utiču na povećano oslobađanje slobodnih masnih kiselina (FFA) iz visceralnih masnih depoa [28]. S druge strane, promena simpatičkog tonusa takodje bi mogla da modulira i sekreciju insulina. Dakle, insulinska (hepatična) rezistencija i smanjena sekrecija insulina kod genetski predisponiranih osoba (pozitivna porodična anamneza) bile bi uslov za pojavu manifestnog dijabetes melitusa.

Novija ispitivanja potvrdila su uticaj mozga (CNS) na pojavu insulinske rezistencije, a ovo pak potvrđuje koncept „sebičnog mozga“ koji je postavio A. Peters, 2004. godine [29]. Naime, prema tom konceptu, sve je podređeno obezbeđivanju energetske supstrate mozgu pa se može pretpostaviti da mozak, koji je inače veliki potrošač energije, kod „umno poremećene“ osobe menja status na periferiji (hiperglikemija, insulinska rezistencija) da bi sebi obezbedio veće količine glukoze koja je neophodna da podrži niz transmitterskih procesa uključenih u procesiranje informacija u psihozi.

Medjutim kao što je pomenuto na početku ovog teksta, metaboličke abnormalnosti su utvrđene i kod osoba sa shizofrenijom i pre uvođenja antipsihotika. To ide u prilog stavu da nisu samo antipsihotici uzrok poremećaja metabolizma. Na pitanje "Da li abnormalnosti regulacije glikemije kod osoba sa shizofrenijom postoje i pre bilo kakvog izlaganja SGA?" savremena naučna javnost još uvek očekuje definitivni odgovor jer akcenat je i dalje na SGA. U odsustvu antipsihotika, prema Ryan i saradnicima, glukoza tolerancija smanjena je za 15,4% [30]. Osim toga, autori su pokazali su da osobe sa shizofrenijom imaju povećan nivo insulina i insulinsku rezistenciju, čak i kada im je normalan indeks telesne mase (BMI). U prilog tome je i studija Mukherjee i sar., koja je kod nelečenih bolesnika sa shizofrenijom otkrila hiperglikemiju u većem procentu u odnosu na pacijente na haloperidolu [31].

U pogledu lečenja osoba sa prekomernom težinom predlažu se različiti higijensko-dijetetski režimi, povećana fizička aktivnost, lekovi kao što su amantadin, H2- antagonisti, metformin, orlistat i topiramet. U planu su nove strategije za otkrivanje lekova koji bi imali ulogu u redukciji telesne težine. Agensi koji bi delovali na centralnom nivou imaju najviše izgleda budu efektivni, ali takav pristup lečenja kod shizofrenije ne bi bio pogodan. Moguće da antagonisti grelina koji je periferni stimulator gladi, imaju najviše izgleda da pomognu u borbi protiv gojaznosti kod osoba sa shizofrenijom.

LITERATURA

1. Consensus Development Conference on Antipsychotic Drugs and Obesity and Diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2004; 27(2): 596-601.
2. Zimet P, Magliano D, Matsuzawa Y, Alberti G, Shaw J. The metabolic syndrome: A global public health problem and a new definition. *J Atheroscler Tromb* 2005; 12: 295-300.
3. Beasley CM, Tollefson GD, Tran PV. Safety of OLZ. *J Clin Psychiatry* 1997; 58 (10): s13-7.
4. Brixner DI, Said Q, Corey-Lisle PK, et al. Naturalistic impact of second-generation antipsychotics on WG. *Ann Pharmacother* 2006; 40(4):626-32.
5. McGrath JJ. Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma. *Schizophr Bull* 2006; 32(1):195-7.
6. Liddle PF, Barnes TR, Morris D, Haque S. Three syndromes in chronic schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1989; 7:s119-22.
7. Wehmeier PM, Gebhardt S, Schmidtke J, Remschmidt H, Hebebrand J, Theisen FM: Clozapine. weight gain in a pair of monozygotic twins concordant for schizophrenia and mild mental retardation. *Psychiatry Res* 2005; 133 (2-3):273-6.
8. Marić N, Josifović-Kostić D, Vuković O, Britvić D, Jašović-Gasić M. Olanzapin: efikasno antipsihotično delovanje praćeno porastom telesne težine- prikaz slučaja (u štampi)
9. Brown S, Inskip H, Barraclough B. Causes of the excess mortality of schizophrenia. *Br J Psychiatry* 2000; 177:212-7.
10. Ardizzone TD, Bradley RJ, Freeman AM 3rd, Dwyer DS. Inhibition of glucose transport in PC12 cells by the atypical antipsychotic drugs RISP and clozapine, and structural analogs of clozapine. *Brain Res* 2001; 923(1-2):82-90.

11. Ader M, Kim SP, Catalano KJ. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease: a placebo-controlled study of OLZ and RISP in dogs. *Diabetes* 2005; 54(3):862-71.
12. Cowley M: Hypothalamic melanocortin neurons integrate signals of energy state. *Euro J Pharmacol* 2003; 480: 3-11.
13. Coll A, Challis B, Yeo G, Farooqi I, O'Rahilly S. Melanocortin receptors and energy homeostasis. *Curr Opin Endocrinol Diab* 2005; 12:205-210.
14. Horvath T. Synaptic plasticity in energy balance regulation. *Obesity* 2006; 14(5):228S-233S.
15. Considine R, Sinha M, Heiman M, Kriauciunas A, Stephens T, Nyce M, Ohannesian J, Marco C, McKee L, Bauer T, Caro J. Serum immunoreactive leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292-5.
16. Caro J, Kolaczynski J, Nyce M, Okannesian J, Opentanova I, Goldman W, Lynn R, Zhang P, Sinha M, Considine R. Decreased cerebrospinal-fluid serum/leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159-61.
17. Sahu A. Leptin signaling in the hypothalamus: emphasis on energy homeostasis and leptin resistance. *Front Neuroendocrinol* 2004; 24: 225-253.
18. Hosojima H, Togo T, Odawara T, Hasegawa K, Miura S, Kato Y, Kanai A, Kase A, Uchikado H, Hirayasu Y. Early effects of olanzapine on serum levels of ghrelin, adiponectin and leptin in patients with schizophrenia. *Psychopharmacology* 2006; 20 (1):75-9.
19. Theisen FM, Gebhardt S, Bromel T, Otto B, Heldwein W, Heinzl-Gutenbrunner M, Krieg JC, Remschmidt H, Tschop M, Hebebrand J. A prospective study of serum ghrelin levels in patients treated with clozapine. *J Neural Transm* 2005;112 (10):1411-6.
20. Palik E, Birkas KD, Faludi G, Karadi I, Cseh K. Correlation of serum ghrelin levels with body mass index and carbohydrate metabolism in patients treated with atypical antipsychotics. *Diab Res Clin Pract* 2005; 68 Suppl1: S60-4.
21. Popović V, Doknić M, Marić N, Pekić S, Damjanović A, Miljic D, Popovic S, Miljic N, Djurovic M, Jasovic-Gasic M, Dieguez C, Casanueva F.F. Changes in neuroendocrine and metabolic hormones induced by atypical antipsychotics in normal weight patients with schizophrenia (u štampi)
22. Zhang Z, Yao Z, Liu W, Fang Q, Reynolds G. Effects of antipsychotics on fat deposition and changes in leptin and insulin levels. *Br J Psychiatry* 2004;184:58-62.
23. Best L, Yates A, Reynolds G. Actions of antipsychotic drugs on pancreatic beta –cell function:contrasting effects of clozapine and haloperidol. *Psychopharmacology* 2005; 19:596-601.
24. Sowell M, Mukhopadhyay N, Cavazzoni P, Carlson C, Mudaliar S, Chinnapongse S, Ray A, Davis T, Breier A, Henry R, Dananberg J. Evaluation of insulin sensitivity in healthy volunteers treated with olanzapine, risperidone or placebo: a prospective, randomized study using the two-step hyperglycaemic, euglycaemic clamp. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5875-5880.

25. Kinon B, Basson B, Gilmore J et al. Long term olanzapine treatment: weight change and weight related health factors in schizophrenia. *J Clin Psychiatry* 2001; 62: 92-100.
26. Peters A, Schweiger U, Pellerin L, Hubold C, Oltmanns KM, Conrad M, Schultes B, Born J, Fehm HL. The selfish brain: competition for energy resources. *Neurosci Biobehav Rev* 2004; 28 (2):143-180.
27. Bergman RN, Ader M. Atypical antipsychotics and glucose homeostasis. *J Clin Psychiatry*. 2005; 66(4):504-514.
28. Ader M, Kim S, Hucking K, Kabir M, Bergman RN. Metabolic dysregulation with atypical antipsychotics occurs in the absence of underlying disease. *Diabetes* 2005; 54: 862-871.
29. Peters A, Pellerin L, Dallman M, Oltmans K, Schmiger U, Born J, Fehm J. Causes of obesity: Looking beyond the hypothalamus. *Prog Neurobiol* 2007; 81: 61-88.
30. Ryan M, Collins P, Thakore J. Impaired fasting glucose tolerance in first-episode, drug-naive patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160:284-289.
31. Mukherjee S, Decina P, Bocola V, Saraceni F, Scapichio PL. Diabetes mellitus in schizophrenic patients. *Compr Psychiatry* 1996; 37: 68-73.

FARMAKOTERAPIJA GOJAZNOSTI

Dragan Micić, Goran Cvijović

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Beograd

Adresa autora:

Dragan Micić,

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički centar Srbije, Dr Subotića 13, 11000 Beograd

E-mail: micicd@Eunet.yu

PHARMACOTHERAPY OF OBESITY

Dragan Micić, Goran Cvijović

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia

Author's address:

Dragan Micić,

Institute of Endocrinology, diabetes and diseases of metabolism, Clinical Center of Serbia, Dr Subotića 13, 11 000 Beograd

E mail: micicd@eunet.yu

SAŽETAK

Epidemija gojaznosti u svetu, njena česta udruženost sa kardiometaboličkim faktorima rizika i kardiovaskularni morbiditet i mortalitet do kojeg ona dovodi, doveli su farmakoterapiju ovog oboljenja u fokus farmaceutskih i medicinskih istraživanja. Farmakoterapija gojaznosti se primenjuje kod pacijenata sa indeksom telesne mase (BMI) ≥ 30 kg/m² bez drugih kardiometaboličkih faktora rizika, ili kod pacijenata sa BMI ≥ 27 kg/m² uz prisustvo kardiometaboličkih faktora rizika. Najčešće primenjivani lekovi u terapiji gojaznosti su orlistat, rimonabant i sibutramin. Orlistat je reverzibilni inhibitor gastrične i pankreasne lipaze i deluje lokalno – na nivou creva gde vrši inhibiciju resorpcije masnoća unetih hranom do 30%. Sibutramin deluje centralno, na nivou hipotalamusa, gde blokira reapsorpciju neurotransmitera, moradrenalina i serotoninina na nivou sinapsi, pojačavajući osećaj sitosti i stimulišući termogenezu. Rimonabant je blokator endokanabinoidnih receptora centralno i na periferiji, dovodeći do smanjenja apetita i poboljšane utilizacije glikoze na periferiji. Sva tri leka su efikasna kako u redukciji telesne težine, tako i redukciji kardiometaboličkih faktora rizika uz odličan bezbednosni profil. U toku je razvoj velikog broja novih agenasa koji bi mogli biti budućnost terapije gojaznosti: oxymodulin, PYY 3-36, ... U zaključku, farmakoterapija gojaznosti ima sve veći značaj u prevenciji kardiovaskularnih oboljenja, kako zbog redukcije telesne težine tako i zbog redukcije kardiometaboličkih faktora rizika.

Cljučne reči: gojaznost, farmakoterapija, orlistat, rimonabant, sibutramin

ABSTRACT

There is world wide epidemic of obesity. It is usually associated with cardiometabolic risk factors, leading to increased incidence of cardiovascular morbidity and mortality. Thus, development of drugs for treatment of obesity started to be in focus of pharmaceutical and medical research projects. Indications for pharmacotherapy of obesity are BMI ≥ 30 kg/m² without other cardiometabolic risk factors or BMI ≥ 27 kg/m² associated with other cardiometabolic risk factors. Orlistat, rimonabant and sibutramine are the most frequently used drugs for treatment of obesity. Orlistat is reversible inhibitor of gastric and pancreatic lipases, acting locally in the intestinal lumen, reducing the absorption of dietary fat up to 30%. Sibutramin acts centrally, blocking the noradrenalin and serotonin reuptake in hypothalamus synapses, and consequently enhancing the satiety and reducing decline of metabolic rate

during weight loss. Rimonabant acts centrally and on periphery, as a blocker of endocannabinoid receptors reducing the food intake and enhancing the glucose utilisation. All three drugs are very efficient in weight loss and reducing cardiometabolic risk factors. Also, there are some new agents promising good results in pharmacotherapy of obesity such as oxyntomodulin, PYY 36-3,.... In conclusion, pharmacotherapy of obesity has a role in prevention of cardiovascular morbidity, due to weight loss and reducing the cardiometabolic risk factors.

Key words: obesity, pharmacotherapy, orlistat, rimonabant, sibutramin

UVOD

Epidemija gojaznosti u svetu (1, 2) je dovela u fokus medicinskih i farmaceutskih istraživanja terapiju ovog oboljenja. Terapija gojaznosti pored promene načina života (dijetetski režim ishrane i poboljšanje fizičke aktivnosti) podrazumeva farmakoterapiju i / ili hirurško lečenje o čemu je takođe posvećeno poglavlje u ovom broju. Značaj terapije gojaznosti je tome što sama gojaznost predstavlja nezavisan faktor rizika za kardiovaskularna oboljenja (3). Drugi bitan faktor u terapiji gojaznosti je česta udruženost gojaznosti sa ostalim faktormina rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja – insulin-nezavisnog oblika šećerne bolesti (INZDM), hiperlipidemije, hipertenzije, povećanim nivoom citokina i drugih markera inflamacije...(4). Redukcija telesne težine od svega 5-10% dovodi do značajne redukcije rizika za nastanak kardiovaskularnih oboljenja (5) i do 58% smanjenja incidence INZDM (6). Iz tog razloga, kada procenjujemo efekat leka u terapiji gojaznosti obraćamo pažnju na efekat leka na samu redukciju težine, ali i na efekat leka na ostale kardiometaboličke faktore rizika.

Primena farmakoterapije u lečenju gojaznosti se preporučuje kod pacijenata sa indeksom telesne mase (BMI) ≥ 30 kg/m², ukoliko nema dodatnih kardiometaboličkih faktora rizika, ili kod pacijenata sa BMI ≥ 27 koji imaju i dodatne kardiometaboličke faktore rizika (7). Danas se na tržištu nalazi veliki broj preparata za lečenje gojaznosti sa različitim mehanizmima dejstva. Neki deluju centralno, u smislu redukcije apetita, drugi lokalno, smanjujući resorpciju masti iz creva, treći imaju kombinovani mehanizam dejstva-centralni i periferni. Od lekova za lečenje gojaznosti danas se najviše koriste:

- Orlistat (inhibitor lipaza)
- Sibutramin (NSRI)
- Rimonabant (blokator receptora endokanabinoidnog sistema)
- Fluoksetin (SSRI)
- Fenteramin (simpatikomimetički agens)
- Topiramate (antiepileptik)
- Sertraline (SSRI)
- Dietilpropion (simpatikomimetički agens)
- Zonisamid (antiepileptik) (8).

Obzirom na najveći broj sprovedenih studija i najveće kliničko iskustvo u svetu posebnu pažnju ćemo posvetiti terapiji gojaznosti orlistatom, sibutraminom i rimonabantom.

ORLISTAT

Orlistat je reverzibilni inhibitor gastrične i pankreasne lipaze (9). Njegovo delovanje je lokalizovano na nivou želuca i tankog creva, gde inhibirajući aktivnost lipaza sprečava

hidrolizu triglicerida iz masti unetih hranom koji se ne apsorbuju, na slobodne masne kiseline (FFA) i monogliceride koji se apsorbuju iz creva (9). Nesvareni trigliceridi se ekskretuju iz organizma fecesom, što za rezultat ima inhibiciju apsorpcije 30% ukupne masti unete hranom pri dozi orlistata 3 puta po 120 miligrama (10).

Apsorpcija orlistata iz creva je minimalna, kao i metabolizam, jer je 83% ekskretovanog leka intaktni orlistat. Orlistat se primarno izlučuje fecesom (96-97%), ostatak urinom (11). Obzirom na lokalni mehanizam dejstva ekstenzivno je ispitivana interakcija sa drugim lekovima i pokazano je terapija orlistatom ne utiče na farmakokinetiku dogoksina, metformina, glibenklamida, statina, sibutramina, losartana, antidepresiva, i varfarina, dok je za 25-30% smanjena apsorpcija ciklosporina i amjodarona (10).

Efekat na kardiometaboličke faktore rizika

Brojne studije su pokazale efikasnost orlistata u lečenju gojaznosti. Kod pacijenata koji su bili na hipokalorijskoj dijeti i orlistatom redukcija telesne težine je iznosila 4.7-10.3 kg u poređenju sa grupom na istoj dijeti i placebom koja je izgubila 0.9-6.4 kg. Značajno veći procenat pacijenata je postigao redukciju telesne težine za $\geq 5\%$ (65.7 vs. 43.6%) i $\geq 10\%$ (38.9 vs. 24.8%) na terapiji orlistatom u poređenju sa placebom (12, 13). To je, naravno, dovelo i do značajno veće redukcije u BMI (2.3 vs. 1.0 kg/m²) i obimu struka (6.0 vs. 4.1 cm) kod pacijenata na terapiji sa orlistatom (13, 14). U velikim XENDOS i X-PERT studijama gubitak u težini je značajno brži na početku lečenja orlistatom pri čemu se više od polovine izgubljene težine nakon godinu dana terapije izgubi u prva 3 meseca (12). Praćenje ovih pacijenata tokom 4 godine je pokazalo da je najveći gubitak u telesnoj težini postignut nakon godinu dana terapije i da nakon tog perioda i pacijenti na orlistatu i na placebo pospeno vraćaju telesnu težinu (12).

Kod gojaznih pacijenata koji su bili na terapiji orlistatom i izokalorijskoj dijeti i tokom druge godine terapije je nastavljen trend gubitka telesne težine. Značajno veći procenat pacijenata je oslabio za $\geq 5\%$ (57.1 vs. 37.4%) i $\geq 10\%$ (34.1 vs. 18.6%) tokom 2 godine terapije u odnosu na početnu telesnu težinu na terapiji orlistatom u poređenju sa pacijentima na placebo (15).

Efekat orlistata na lipide je varijabilan – u većini studija nije došlo do statistički značajne redukcije u nivou triglicerida nakon terapije orlistatom, ali je u par studija gde je poređen efekat orlistata i sibutramina pokazana značajna redukcija nivoa triglicerida nakon terapije sa svakim od ova dva leka posebno, a i u kombinovanoj terapiji sa ova dva leka (16, 17).

Istovremeno, poznato je da orlistat smanjuje apsorpciju holesterola unetog hranom najverovatnije inhibicijom crevne lipaze (10). Nekoliko velikih, placebo kontrolisanih, studija je pokazalo da orlistat značajno smanjuje nivo ukupnog holesterola nezavisno od efekta redukcijom telesne težine (18, 19). Identičan efekat orlistata je viđen i na nivo LDL-holesterola (19).

Konačno, efekat terapije orlistatom na nivo HDL-holesterola je varijabilan u brojnim studijama, ali je u dve najveće postmarkentiške studije sa ovim lekom (X-PERT i XXL) nivo ove frakcije holesterola konstatno rastao nakon 7 i 12 meseci terapije (20, 21).

XENDOS studija je pokazala da orlistat dovodi do značajnog smanjenja sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska u poređenju sa placebo (12). X-PERT i XXL studije su takođe pokazale konstantnu redukciju krvnog pritiska nakon 7 i 12 meseci terapije orlistatom (20, 21).

Tokom četvorogodišnje XENDOS studije, pokazano je da orlistat u kombinaciji sa promenom načina života značajno odlaže razvoj tipa 2 šećerne bolesti. Rizik za nastanak dijabetesa je značajno snižen kako u ukupnoj grupi pacijenata, tako i u podgrupi pacijenata sa oštećenom tolerancijom na glikozu i to za 52%. Takođe, u podgrupi pacijenata sa metaboličkim sindromom X rizik za nastanak dijabetesa je smanjen za 36% u poređenju sa pacijentima koji su bili na placebo (12).

Kod gojaznih pacijenata sa tipom 2 šećerne bolesti orlistat dovodi do značajne redukcije nivoa glikemije kako na tašte tako i postprandijalno, uz istovremenu značajnu redukciju nivoa HbA1c u poređenju sa placebo (22).

RIMONABANT

Rimonabant je lek nove generacije, selektivni blokator centralnih i perifernih endokanabinodnih receptora (CB-1) koji dovodi do redukcije telesne težine i značajnog poboljšanja kardiometaboličkih faktora (23). Endokanabinoidni sistem se sastoji od endogene grupe fosfolipidnih derivata, uključujući anandamide i 2-arahidonoilglicerola (2-AG) koji deluju agonistički na 2 tipa receptora – CB1 i CB2 (24). Ekspresija CB1 receptora je u mozgu, masnom tkivu, jetri, mišićima, pankreasu i gastrointestinalnom traktu, dok se CB2 receptori ekspresuju u imunim ćelijama (25). Stimulacija receptora endokanabinoidnog sistema reguliše metabolizam glikoze i lipida i centralni periferno, stimulišući unos hrane i dobijanje u telesnoj težini. Pokazano je da postoji hiperaktivacija ovog sistema, odnosno povišen nivo anandamida i 2-AG u visceralnoj masti gojaznih pacijenata, odnosno u cirkulaciji kod gojaznih pacijenata sa tipom 2 dijabetesa (26).

Rimonabant se primenjuje u dozi od 20 mg dan, jednom dnevno pre doručka. Efekat leka je dozno zavisian u dozama do 20 mg, pri većim dozama gubi se proporcionalni dozno zavisni efekat. Metabolizuje se putem citohroma P450 u jetri, i eliminiše se skoro isključivo preko žuči u feces (86%), dok se svega oko 3% leka i njegovih (metabolički neaktivnih) metabolita ekskretuje urinom.

Na koncentraciju rimonabanta u plazmi mogu uticati lekovi koji menjaju aktivnost CYP3A4, inhibitori poput ketokonazola povećavaju koncentraciju, dok je stimulatori (fenitoin, karbamazepin, rifampicin,...) smanjuju. Nema interakcije pri istovremenoj primeni sa digoksinom i oralnim kontraceptivima, i konačno – istovremena primena sa orlistatom ne utiče na apsorpciju leka iz creva, odnosno koncentraciju leka u plazmi (25, 27, 28).

Rimonabant je blokator CB receptora sa 1000 puta većim afinitetom za CB1 receptor u odnosu na CB2. U in vitro studijama i na animalnim modelima pokazano je da rimonabant:

- inhibira proliferaciju i sazrevanje adipocita,
- menja metaboličku aktivnost masnog tkiva gde blokadom CB-1 receptora povećava nivo adiponektina

- moduliše periferne signale (ghrelin, leptin i adiponektin) koji regulišu unos hrane i potrošnju energije
- redukuje nivo insulina, glikoze, triglicerida i LDL holesterola u plazmi
- značajno pojačava preuzimanje glikoze od strane skeletne muskulature
- smanjuje sintezu masnih kiselina i lipida od strane jetre
- pojačava potrošnju kiseonika što ukazuje da aktivacija termogeneze takođe može doпрineti gubitku u težini (25).

Efikasnost rimonabanta na redukciju telesne težine i kardiometaboličkih faktora je pokazana kroz četiri velike randomizovane, duplo slepe, placebo kontrolisane studije zajednički nazvane RIO (Rimonabant in Obesity), gde su korištene doze od 5 i 20 mg kod prekomerno uhranjenih i gojaznih osoba (29, 30).

Efekat na telesnu težinu

Kod prekomerno uhranjenih i gojaznih pacijenata rimonabant dovodi do značajno veće redukcije telesne težine u odnosu na placebo nakon godinu dana terapije i kod pacijenata koji nisu imali dijabetes (6.9 vs. 1.8 kg, $p < 0.001$), kao i kod pacijenata sa tipom 2 šećerne bolesti (5.3 vs. 1.4 kg, $p < 0.001$). Od značaja je da se ovaj gubitak u težini održao i nakon 2 godine terapije sa 20 mg rimonabanta (29, 30).

Istovremeno, od posebnog značaja je smanjenje obima struka koje je bio značajno veće kod pacijenata na terapiji sa rimonabantom (7.5 cm vs. 3.4 cm, $p < 0.001$). (31)

Značajno veći procena pacijenata je na rimonabantu uspeo da redukuje telesnu težinu za $\geq 5\%$ (60 vs 20%, $p < 0.001$) i $\geq 10\%$ (33 vs 8%, $p < 0.001$) u poređenju sa pacijentima na placebo. (29).

Efekat na kardiometaboličke faktore rizika

Efekat rimonabanta na lipidni status se pre svega ogleda u povećanju nivoa HDL-holesterola i redukciji nivoa triglicerida.

U svim RIO studijama (RIO-EU, RIO-NA, RIO-Lipids i RIO-Diabetes) je pokazano značajno povećanje nivoa HDL-C nakon godinu i 2 godine terapije. Ovo poboljšanje nivoa HDL-C je samo delimično nezavisno od redukcije telesne težine, odnosno statističkom analizom je pokazano da oko 58% od ukupnog povećanja je efekat nezavisan od redukcije telesne težine.

Efekat rimonabanta na redukciju triglicerida je nedvosmisleno i u jednakom stepenu pokazan u sve 4 gore navedene RIO studije. Nivo triglicerida je značajno snižen i posle godinu i nakon 2 godine terapije rimonabantom. Direkat efekat leka na redukciji nivoa triglicerida, nezavisan od redukcije telesne težine, je 47% nakon godinu terapije, odnosno 56% nakon 2 godine (25).

Rimonabant značajno poboljšava glikoregulaciju kod gojaznih i prekomerno uhranjenih pacijenata. U RIO-Diabetes studiji statistički značajno poboljšanje nivoa HbA1c je postignuto na terapiji sa 20 mg rimonabanta. Ovaj efekat leka na nivo HbA1c nije u potpunosti nezavisan od redukcije telesne težine; oko 57% ukupnog smanjenja nivoa HbA1c je procenjeno da je nezavisno od redukcije telesne težine.

Značajno veći broj pacijenata je postigao ciljni HbA1c (< 6.5%) na terapiji rimonabantom u poređenju sa pacijentima na placebo (42.9 vs 20.8 %, $p < 0.001$), pri čemu je 67.9% pacijenata na rimonabantu postiglo HbA1c < 7.0%.

Kod pacijenata koji nisu imali tip 2 dijabetesa takođe je postignuto poboljšanje parametara metabolizma glikoze: nakon godinu dana terapije sa 20 mg rimonabanta postignuto je značajno smanjenje glikemije na tašte, baznog insulina i/ili insulinske rezistencije (29, 30).

Što se tiče efekta rimonabanta na krvni pritisak rezultati su varijabilni. U RIO-Lipids i RIO-Diabetes pokazano je statistički značajno smanjenje nivoa i sistolnog i dijastolnog krvnog pritiska, dok u RIO-NA i RIO-EU nije dobijena značajna razlika u odnosu na placebo. Ukoliko se udruže podaci iz sve 4 studije dobija se statistički značajno (ali klinički beznačajno) smanjenje i sistolnog (-0.8 vs. +0.3 mmHg, $p = 0.007$) i dijastolnog (-0.8 vs -0.3 mmhg, $p = 0.029$) krvnog pritiska u poređenju sa placebom (32).

Tolerancija leka tokom terapije je odlična i mali je broj neželjenih efekata leka. Od postojećih, treba napomenuti eventualne epizode depresije, zbog čega lek ne treba ordinirati pacijentima koji su ranije imali depresivne epizode i/ili se nalaze na terapiji antidepressivima, i nauzeja. U slučaju da dođe do pojave depresije, anksioznosti i promene raspoloženja tokom terapije, nakon prekida terapije navedeni poramećaji prestaju spontano ili uz blagu korektivnu terapiju (27).

SIBUTRAMIN

Sibutramin je lek protiv gojaznosti koji ima dvostruki mehanizam dejstva – smanjuje unos hrane pojačavajući osećaj sitosti i umanjuje efekat usporavanja bazalnog metabolizma (stimulišući termogenezu) koji nastaje sa gubitkom u telesnoj težini (33).

Efekat na osećaj sitosti nije kao kod klasičnih anoreksičnih agenasa, na ime, sibutramin ne sprečava gojazne osobe sa započnu sa jelom, ali značajno ubrzava i produžava osećaj sitosti koji normalno nastaje posle jela. Zbog toga pacijenti ranije završavaju sa jelom i izbegavanju međuobroke (33). Ovaj efekat se postiže u hipotalamusu gde sibutramin inhibira preuzimanje serotonina i noradrenalina na nivou sinapsi. Raniji, amfetaminu slični lekovi (fenteramin), su stimulisali centralno oslobađanje noradrenalina. Sledeća generacija lekova – fenfluramini – su delovali dominantno stimulišući oslobađanje serotonina, centralno i periferno. Kontinuirana stimulacija oslobađanja ova 2 neurotransmitera je dovodila do čestih neželjenih efekata. Kod sibutramina, ne dolazi do pojačanog oslobađanja već blokade preuzimanja neurotransmitera i produženog efekta na postsinaptičke receptore (33).

Sibutramine se može naći na tržištu u dozama od 5, 10 i 15 mg; 10 mg/dan u jednoj dnevnoj dozi se preporučuje za početak terapije. Doza se može titrirati u zavisnosti od terapijskog odgovora ali se ne preporučuje doze veće od 15 mg/dan (34).

Sibutramine se brzo metaboliše, u većoj meri već pri prvom prolasku kroz jetru, preko citohroma P450 (3A4 enzimima) u aktivne primarni (M1) i sekundarne (M2)aminske metabolite koji su značajno potentniji od osnovne supstance. Većina leka i njegovih metabolita se ekskretuje urinom (oko 77%) (35).

Efekat na težinu

Meta analiza 6 studija u trajanju od po 12 meseci je pokazala da terapija sa 10 mg sibutramina kod pacijenata koji su bili prekomerno uhranjeni ili gojazni, udružena sa 3 puta većim gubitkom u telesnoj težini u poređenju sa kontrolnom grupom pacijenata koji su bili samo na dijeti i pojačanom fizičkom aktivnosti (36). Tokom godinu dana terapije 63% pacijenata je izgubilo $\geq 5\%$ početne telesne težine, dok je 31% izgubilo $\geq 10\%$ početne telesne težine, odnosno dve trećine lečenih pacijenata sibutraminom je ostvarilo NIH cilj o gubitku od 5-10% početne telesne težine (36).

STORM (Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance) studija pokazala značajnu redukciju obima struka tokom prvih 6 meseci terapije sibutraminom koje se održalo tokom dvogodišnjeg trajanja studije. Da je smanjenje obima struka posledica redukcije visceralne masti potvrđeno je CT skenovima abdomena. Odeljak abdominalne visceralne masti je redukovan za 24 % uz istovremenu redukciju subkutane masti za 17% u poređenju sa preterapijskim nivoom (37). Ovaj nalaz je od specifičnog značaja kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa koji imaju 20-25% više visceralnog masnog tkiva u poređenju sa normoglikemičnim pacijentima. Smanjenje obima struka kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa na terapiji sibutraminom je pokazano u tri nezavisne studije (37).

Druga, jako bitna komponenta u terapiji gojaznosti sibutraminom je njegov efekat održavanja postignute redukcije u telesnoj težini. U grupi pacijenata koji su bili na terapiji sibutraminom tokom 6 meseci, u narednih 18 meseci na terapiji placeboom došlo je do postepenog vraćanja telesne težine koje je na kraju studije iznosilo približno 80% od izgubljene težine. Sa druge strane, pacijenti koji su bili sve vreme studije (24 meseca) na terapiji sibutraminom nastavili su da gube telesnu težinu do 18 meseca, nakon čega je došlo do blagog dobijanja u telesnoj težini (oko 15% od ukupnog gubitka) (33).

Efekat na kardiometaboličke faktore rizika

Istovremeno sa gubitkom visceralne masti dolazi do značajnog poboljšanja kardiometaboličkih faktora rizika. Već nakon 6 meseci terapije dolazi do značajne redukcije nivoatriglicerida, VLDL-holesterola, insulina, C-peptida i mokraćne kiseline. (38). Redukcija nivoa mokraćne kiseline je direktno proporcionalna redukciji telesne težine, tako da kod pacijenata koji oslabe $\geq 5\%$ početne telesne težine nivo mokraćen kiseline se smanji za 10%, dok kod pacijenata koji oslabe $\geq 10\%$ nivo urikemije pada za 15-20%. (37). Nije pokazano da postoji značajna redukcija u nivou LDL-holesterola. Nakon 2 godine terapije koncentracija HDL-holesterola je povećana za 20.7% (38).

Kod pacijenata sa tip 2 šećerne bolesti simultano sa redukcijom telesne težine dolazi i do redukcije nivoa HbA1c. Meta analiza studija sa sibutraminom je pokazala ukupnu redukciju nivoa HbA1c za 0.4%, pri čemu je ovo smanjenje nivoa HbA1c direktno povezano sa redukcijom telesne težine. Kod pacijenata koji su tokom terapije oslabili $\geq 10\%$ početne težine redukcija nivoa HbA1c je iznosila 0.7%. (37).

Kod gojaznih pacijenata bez komorbiditeta, uprkos značajno većoj redukciji telesne težine na terapiji sa sibutraminom, vrednosti krvnog pritiska su bile značajno veće na kraju

studije u poređenju sa kontrolnom grupom (placebo). Studije sa primenom sibutramina kod pacijenata sa tipom 2 dijabetesa su pokazale izostanak značajnih promena u sistolnom krvnom pritisku, ali je zato dijastolni krvni pritisak bio značajno veći tokom terapije u odnosu na pacijente na placebo.

I konačno, u grupi pacijenata sa prekomernom uhranjenošću i dobro regulisanom hipertenzijom na terapiji blokerima kalcijumskih kanala i pored značajne redukcije u telesnoj težini došlo je do povećanja i sistolnog i dijestolnog krvnog pritiska, uz istovremeno ubrzanje srčanog ritma (34). Iz tog razloga, sibutramin se ne preporučuje u terapiji gojaznosti kod pacijenata sa hipertenzijom i tahikardijom.

Najčešći neželjeni efekti terapije sibutraminom, pored rasta krvnog pritiska (2.3%) i tahikardije (4.3%), su nesаница (incidenca 2.4%), mučnina (2.1%), sušenje usta (4.1%) i opstipacija (1.9%) (39).

LEKOVI NA HORIZONTU

Antagonisti receptora npy

Neuropeptid Y je široko rasprostranjen neuropeptid koji vrši svoje funkcije preko 5 svojih receptora: Y-1, Y-2, Y-4, Y-5 i Y-6. Ovaj peptid aktivacijom Y-1 i Y-5 receptora na nivou hipotalamusa stimuliše unos hrane i smanjuje potrošnju energije što dovodi do povećanja telesne težine. Primena antagonista Y-1 receptora kod pacova je dovela do inhibicije NPY-indukovanog uzimanja hrane (blokada Y-5 receptora nije dovela ni do kakvog značajnog efekta u studijama na pacovima).

Prve kliničke studije sa selektivnim antagonistima Y-5 receptora nisu pokazale klinički značajnu redukciju telesne težine kod prekomerno uhranjenih i gojaznih pacijenata (34, 40).

Agonisti serotoniniskog receptora 2c

Miševi sa nedostatkom serotoniniskog 2C receptora imaju pojačan unos hrane jer im je potrebno dugo vremena da osete sitost. Ljudi sa mutacijom ovog receptora imaju rani nastanak gojaznosti. Zbog obilja dokaza da agonisti ovih receptora suprimuju unos hrane, brojni se agensi sa ovom aktivnošću u fazi ispitivanja. Do sada je sprovedena jedna klinička studija sa agonistom serotoniniskih 2C receptora – lokaserinom, koja je pokazala značajno veću redukciju telesne težine u poređenju sa placebo ali uz značajan broj neželjenih efekata leka (glavobolje, mučnina,...) (34).

PYY 3-36

PYY 3-36 je hormon koji proukuju L-ćelije gastrointestinalnog trakta i sekretuje se proporcionalno kalorijskom unosu obroka. Nivo PYY 3-36 je niži na tašte i nakon jela kod prekomerno uhranjenih pacijenata u odnosu na normalno uhranjene. Prva klinička studija je pokazala redukciju kalorijskog unosa za 30% kod pacijenata kod kojih je ovaj hormon bio primenjivan intravenski i nazalno (41).

Oxyntomodulin

Oxyntomodulin je gastrointestinalni peptid koji proizvode i sekreiraju L-ćelije tankog creva na stimulaciju unosa hrane. Davanje oxyntomodulina životinjama je dovelo do redukcije unosa hrane i telesne masti. U prvoj kratkotrajnoj (4 nedelje) kliničkoj studiji došlo je do značajno veće redukcije unosa hrane u poređenju sa placebom uz istovremenu redukciju nivoa leptina i rast adiponektina (42).

- INHIBITORI PANKREASNE LIPAZE
- FRAGMENTI HORMONA RASTA

ZAKLJUČAK

Epidemija gojaznosti u svetu, njena udruženost sa kardiometaboličkim faktorima rizika, i posledični kardiovaskularni morbiditet i mortalitet dovode farmakoterapiju ovog oboljenja u fokus medicinskih istraživanja. Trenutno, rimonabant, orlistat i sibutramin predstavljaju lekove izbora u farmakoterapiji gojaznosti. Brojne kliničke studije su pokazale njihovu efikasnost u redukciji telesne težine i kardiometaboličkih faktora rizika uz relativno dobar bezbednosni profil. Međutim, postoji nezanemarljiv broj pacijenata sa izostankom terapijskog odgovora (non-responderi) i/ili neprihvatljivim neželjenim efektima što nameće potrebu za razvojem novih terapijskih agenasa kao i za studijama koje imaju za cilj procenu njihovpe terapijske efikasnosti.

LITERATURA

1. Centers for Disease Control and Prevention. Obesity epidemic increases dramatically in the United States. Atlanta, GA: Center for diseases control and prevention; 2002.
2. World Health Organisation. Controlling the global obesity epidemic. Geneva: World Health Organisation; 2002.
3. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: obesity as a major risk factor for coronary heart disease. AHA Nutrition Committee. *Circulation*, 1998; 97: 2099-2100.
4. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults-The Evidence Report. National Institute of Health. *Obesity Research*, 1998; 6: Suppl.2: 51S-209S.
5. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 1992; 16: 397-415.
6. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler S et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *New England Journal of Medicine*, 2002; 346: 393-403.
7. Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obese Adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary. *American Journal of Clinical Nutrition*, 1998; 68(4): 899-917.
8. Li Z, Maglione M, Tu W et al. Meta analysis: pharmacologic treatment of obesity. *Annals of Internal Medicine*, 2005; 142: 532-546.

9. Curran MP, Scott LJ. Orlistat: a review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs*, 2004; 64 (24): 2845-2864.
10. Hennes S, Perry CM. Orlistat: a review of its use in the management of obesity. *Drugs*, 2006; 66 (12): 1625-1656.
11. Zhi J, Melia AT, Eggers H et al. Review of limited systemic absorption of orlistat, a lipase inhibitor, in healthy human volunteers. *Journal of Clinical Pharmacology*, 1995; 35: 1103-1108.
12. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. XENical in the prevention of Diabetes in Obese Subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of the type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*, 2004; 27 (1): 155-161.
13. Swinburn BA, Carey D, Hills AP et al. Effect of orlistat on cardiovascular risk in obese adults. *Diabetes, Obesity and Metabolism*, 2005; 7: 254-262.
14. Krempf M, Louvet JP, Allanic H et al. Weight reduction and long-term maintenance after 18 months treatment with orlistat for obesity. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 2003; 27: 591-597.
15. Rossner S, Sjostrom L, Noack R et al. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. European Orlistat Obesity Study Group. *Obesity Research*, 2000; 8 (1): 49-61.
16. Derosa G, Cicero AFG, Murdolo G et al. Efficacy and safety comparative evaluation of orlistat and sibutramine treatment in hypertensive obese patients. *Diabetes and Obesity Metabolism*, 2005; 7 (1): 47-55.
17. Sari R, Balci MK, Cakir M et al. Comparison of efficacy of sibutramine or orlistat versus their combination in obese women. *Endocrine Research*, 2004; 30 (2): 159-167.
18. Ermann J, Lippl F, Klose G et al. Cholesterol lowering effect of dietary weight loss and orlistat treatment: efficacy and limitations. *Alimentary Pharmacological Therapy*, 2004; 19 (11): 1173-1179.
19. Sjostrom L, Rissanen A, Andersen T et al. Randomised placebo-controlled trial of orlistat for weight loss and prevention of weight regain in obese patients. European Multicentre Orlistat Study Group. *Lancet*, 1998; 352 (9123): 167-172.
20. Toplak H, Ziegler O, Keller U et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes and Obesity Metabolism*, 2005; 7 (6): 699-708.
21. Wirth A. Reduction of body weight and co-morbidities by orlistat: The XXL-Primary Health Care Trial. *Diabetes and Obesity Metabolism*, 2005; 7 (1): 21-27.
22. Berne C, The Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study Group. A randomized study of orlistat in combination with weight management programme in obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med*, 2005; 22 (5): 612-618.
23. Boyd ST, Fremming BA. Rimonabant: a selective CB1 antagonist. *Annals of Pharmacotherapy*, 2005; 39 (4): 684-690.

24. Pagotto U, Marsicano G, Cota D et al. The emerging role of the endocannabinoid system in endocrine regulation and energy balance. *Endocrine Reviews*, 2006; 27 (1): 73-100.
25. Hennes S, Robinson DM, Lyseng-Williamson KA. Rimonabant. *Drugs*, 2006; 66 (16): 2109-2119.
26. Matias I, Gonthier M-P, Orlando P et al. Regulation, function and dysregulation of endocannabinoids in models of adipose and beta-pancreatic cells and in obesity and hyperglycaemia. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 2006; 91 (8): 3171-3180.
27. Acomplia: summary of product characteristics (online). Available from URL: <http://www.emea.eu.int/> (Accessed 2006 Jul 20).
28. Turpault S, Woolfrey S, Lockwood GF et al. Effect of orlistat on pharmacokinetics of rimonabant (abstract). *Clinical Pharmacological Therapy*, 2006; 79 (2): 77.
29. Despres JP, Golay A, Sjostrom et al. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidaemia. *New England Journal of medicine*, 2005; 353 (20): 2121-2134.
30. Van Gaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al. Effects of cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet*, 2005; 365 (9468): 1389-1397.
31. Scheen AJ, Finer N, Hollander P et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *Lancet*, 2006; 368 (9548): 1660-72.
32. Van Gaal L, Scheen A, Despres J-P et al. Effect of rimonabant on systolic and diastolic blood pressure in overweight/obese patients with/without co-morbidities. The 16th Scientific Meeting of the European Society of Hypertension, 2006; Jun 12-15, Madrid.
33. Finer N. Sibutramine: its mode of action and efficacy. *International Journal of Obesity*, 2002; 26 (Suppl.4): S29-S33.
34. Bray GA, Ryan DH. Drug Treatment of the overweight patient. *Gastroenterology*, 2007; 132: 2239-2252.
35. Padwal RS, Majumdar SR. Drug treatments of obesity: orlistat, sibutramine, and rimonabant. *Lancet*, 2007; 369: 71-77.
36. Astrup A, Toubro S. When, for whom and how to use sibutramine? *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*, 2001; 25 (Suppl.4): S2-S7.
37. Krejs GJ. Metabolic benefits associated with sibutramine therapy. *International Journal of Obesity*, 2002; 26 (Suppl.4): S34-37.
38. Aronne LJ. Therapeutic options for modifying cardiometabolic risk factors. *The American Journal of Medicine*, 2007; 120 (3A): S26-S34.
39. Lean M, Finer N. ABC of obesity Management: Part II-Drugs. *British Medical Journal*, 2006; 333: 794-797.
40. Eröndü N, Ganty I, Musser B, et al. Neuropeptide Y5 receptor antagonism does not induce clinically meaningful weight loss in overweight and obese adults. *Cellular Metabolism* 2006; 4: 275-282.

41. Brandt G, Sileno A, Quay S. Intranasal peptide YY 3-36: phade-1 dose ranking and dose sequencing studies. *Obesity Research* 2004; 12 (Suppl.): A28.
42. Wynne K, Park AJ, Small CJ et al. Subcutaneous oxyntomodulin reduces body weight in overweight and obese subjects: a double-blind, randomized, controlled trial. *Diabetes*, 2005; 54: 2390-2395.

GENETIKA GOJAZNOSTI

Prof. Dr Svetozar S. Damjanović

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS, Medicinski fakultet u Beogradu

Adresa autora:

Prof. Dr Svetozar S. Damjanović,

Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KCS, Medicinski fakultet u Beogradu, Dr Subotića 13, Beograd, Srbija

Email: sova@net.yu

GENETICS OF OBESITY

Prof. Dr Svetozar S. Damjanović

Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University of Belgrade

Author's address:

Prof. Dr Svetozar S. Damjanović,

Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Diseases, University of Belgrade, Dr Subotića 13, Belgrade, Serbia

Email: sova@net.yu

SAŽETAK

Prema podacima Svetske zdravstvene organizacije (WHO) oko milijardu ljudi ima indeks telesne mase (BMI) veći od 25 kg/m² od kojih oko 300 miliona preko 30 kg/m².

Spoznaja uloge hipotalamusnog leptin-melanokortin puta u energetske homeostazi, omogućila je razumevanje retkih slučajeva monogenске gojaznosti. Za neke od retkih sindromskih bolesti (Prader-Willi, Bardet-Biedl) za koje se mislilo da su monogenске, ispostavilo se da se mutacije u više različitih gena mogu prezentovati identičnim fenotipom. Nažalost, većina studija koje se odnose na običnu gojaznost, koja predstavlja ozbiljan socijalni i medicinski problem, bave se analizom povezanosti genotipa sa fenotipom ne razmatrajući ulogu faktora sredine (podneblja, dijete, načina života) i načina programiranja gena *in utero*, koji u kasnijem životu bitno utiču na energetske homeostazu preprogramiranim načinom sekrecije hormona. Ovakav pristup doveo je samo do delimičnog razumevanja patogeneze gojaznosti.

Mogućnost istovremene analize više gena na nivou DNK, RNK i funkcionalne strukture proteina (proteomics) uz bioinformatičku obradu podataka iz različitih, velikih, baza podataka trebalo bi da omogućí bolje razumevanje kompleksne patogeneze gojaznosti.

Ključne reči: genetika, gojaznost, sindrom, polimorfizam

ABSTRACT

According to the World Health Organisation (WHO) one billion adults are overweight with body mass index (BMI) higher than 25 kg/m² and 300 million of these are obese with BMI higher than 30 kg/m².

Identifying the role of hypothalamic leptin-melanocortin pathway in energy homeostasis and targeted genetic characterization led to recognition of rare cases of monogenic obesity. Single gene defect was assumed to be the cause of well-defined syndromes such as Prader-Willi or Bardet-Biedle, however recent findings have revealed involvement of several genes within a biological pathway that may produce similar phenotypes. Although common polygenic obesity has the highest impact on medical and social burden, the vast majority of studies related to common obesity analyse interactions between genotype and phenotype without taking into account influence of environment

(diet and lifestyle) and *in utero* genetic pre-programing in the relationship. This approach has resulted only in partial understanding of problems in the pathogenesis of obesity.

The capacity for studying of multiple genes at the DNA, RNA and functional proteomics levels with integration of data obtained from different sources should improve our knowledge about this complex disease.

Keywords: genetics, obesity, syndrome, polymorphism

UVOD

Gojaznost je postala globalni medicinski problem i praćena je porastom prevalencije dijabetesa tipa 2, kardiovaskulnih bolesti, pojedinih tipova karcinoma i konačno rane i iznenadne smrti u celom svetu (1). Iako su nam ove posledice gojaznosti prepoznatljive, u većini zemalja zapadne Evrope nije urađeno mnogo da se kontroliše globalna epidemija gojaznosti. Sama bolest ima naslednu osnovu, ali nastaje kao posledica kompleksne inekcije između više gena, spoljne sredine i načina života. Učestalost naslednih formi bolesti varira od 6% do 85% u različitim populacijama. Do oktobra 2005. ustanovljeno je 176 slučajeva nasledne gojaznosti zbog mutacije u jednom od 11 različitih gena (monogenska bolest). Tačno 253 različite genomske lokalizacije su vezane za gojaznost u ukupno 61-oj objavljenoj studiji koje se bave analizom povezanosti genetskih markera (koji pokrivaju ceo genom) sa gojaznošću. Do ovog perioda objavljeno je 426 rada koji pokazuju vezu između gojaznosti i specifičnih genetskih varijanti u 127 kandidat-gena. U pet referenci se opisuje veza između "22 obećavajuća gena" i gojaznosti (2). Uprkos ovim činjenicama, naše poznavanje genetske i biohemijske osnove gojaznosti je nepotpuno. Intergracija znanja dobijenih iz studija genetske epidemiologije, funkcionalne genomike i proteomike gojaznosti će omogućiti dalji napredak.

Monogenska gojaznost

Rana pojava gojaznosti obično je vezana za neki od endokrinoloških ili neuroloških sindroma čija je genetska osnova poznata i može se u standardnu obradu pacijenta uvesti genetsko savetovanje, a u nekih pacijenata i lečenje (3). Pacijenti sa genetskom gojaznošću se obično rano prepoznaju zbog pridružene mentalne retardacije, razvojnih anomalija i poremećaja imuniteta (3,4). Sa spoznajom uloge hipotalamusnog puta leptin – melanokortin u energetske homeostazi, otkrivene su monogenske bolesti čija je dominantna klinička prezentacija izolovana gojaznost. Kao što je ranije pomenuto, germinalne mutacije su lokalizovane u 11 poznatih gena koji su uključeni u kontrolu ovoga puta i koje se prenose na potomstvo prema Medelovim pravilima nasleđivanja.

Ukratko, u arkuatnom jedru, leptin (LEP) i insulin preko svojih receptora (LEPR i ISR) aktiviraju neurone u kojima se sintetišu proopiomelanokortin (POMC) i kokainu i amfetaminu sličan traskript (CART). Derivat POMC, alfa melano-stimulirajući hormon (α -MSH) aktivira svoje receptore (MC4R) na neuronima praventrikularnog jedra hipotalamusa, što rezultuje u osećaj sitosti. Verovatno je da u transmisiji signala sitosti u paraventrikularnim neuronima po aktiviranju MC4R imaju ulogu SIM1 (single-minded homolog 1) i u ventromedijalnom jedru BDNF (brain-derived neurotropic factor) i TRKB (tirozin kinazni receptor). Nasuprot POMC neuronima arkuatnog nukleusa, neuroni koji proizvode neuropeptid Y (NPY) i aguti-

related protein (AGRP) blokiraju MC4R signalni put, što daje osećaj gladi. Insulin, leptin i ghrelin imaju svoje receptore na ovim neuronima. Debalans u ovim signalnim putevima dovodi do poremećaja energetske homeostaze (5).

Najčešća autosomno-dominantna forma gojaznosti je posledica mutacije u *MC4R* genu. Javlja se u 2 do 3% gojaznih, dece i odraslih (6). Interesantno je da u opštoj populaciji prisustvo mutacije ne znači uvek i gojaznost, što u principu ukazuje na varijabilnost u fenotipu (7). Mutacije u ovom genu mogu biti praćene slabijom ekspresijom proteina na membrani ćelije, poremećenim intracelularnim transportom MC4R proteina ili pak gubitkom odgovora na primenu agonista (8). Znatno ređe se detektuju mutacije u *POMC* genu koji kodira region za α -MSH. Mutacije u ovom regionu vezane su za izolovanu gojaznost bez drugih abnormalnosti, što nije slučaj sa mutacijama u drugim delovima *POMC* gena (9). Nedostatak leptina zbog mutacija u *LEP* genu mogu se korigovati primenom leptina, što je praćeno padom insulinske rezistencije i normalnim polnim sazrevanjem. Za sada nema prave ciljane terapije kod monogenske gojaznosti uzrokovane mutacijama u genima za *POMC*, *PC1*, *SIMI*, *TRKB* i *MC4R*.

Primena agoniste melanokortinskog receptora MT-II na animalnim modelima pokazala značajnu delotvornost u smanjenju insulinske rezistencije, gojaznosti i unosa hrane (10). Teoretski, postoji mogućnost ciljane terapije, usmerene ka svakom delu hipotalamusnog puta leptin – melanokortin, kao npr. u slučaju neuron-specifičnih *LEPR* transgenih animanih modela, ali u humanoj medicini ovaj pristup u lečenju je još uvek daleko od prakse.

Sindromska gojaznost

Kada uz gojaznost postoji pridružena bolest, mentalna retardacija, dismorfija i poremećaji u razvoju pojedinih organa govorimo o sindromskoj gojaznosti. Nasleđuju se takođe po Mendelovim pravilima.

U Prader-Willi sindromu (PWS), pored gojaznosti postoji mentalna retardacija, hiperfagija, hipogonadizam i hipotonija. Ovo je najčešća sindromska gojaznost (1 na 25000 novorođene dece), uzrokovana je gubitkom dela dužeg kraka hromozoma 15 (15q11.2-q11.12). Po svemu sudeći ghrelin, hormon gastrične mukoze verovatno je odgovoran za hiperfagiju u PWS. Primena hormona rasta kod ovih pacijenata po svemu može da poboljša neke od abnormalnosti koje se vide u PWS, ali je primena hormona rasta kod ovih pacijenata još uvek kontradiktorna (11,12).

Bardet-Biedel sindrom (BBS) se karakreše gojaznošću koja je udružena sa distrofijom štapida i čepića u retini, abnormalnostima u broju prstiju, bolešću bubrega i teškošama sa učenjem. Bolest se vezuje za najmanje 11 lokusa na različitim hromozomima, *BBS1-BBS11*: 11q13, 16q21, 3p13, 15q23, 2q31, 20p12, 4q27, 14q32.11, 7p14, 12q21.2 i 9q33.1 sledom (13,14). Do skora se smatralo da se bolest nasleđuje autosomno recesivno sa homozigotnom mutacijom u nekom od pomenutih lokusa, ali je skoro nadjen pacijent koji pored homozigotne ima i jednu heterozigotnu mutacije na drugom lokusu. Pozicionim kloniranjem identifikovano je najmanje šest gena čija poremećena funkcija može dovesti do BBS fenotipa. Lokus *BBS6* sadrži *MKKS*

gen koji kodira jedan od šaperona i mutacije u ovom genu se detektuju u 5-7% pacijenata sa BBS. Interesantno je da i *BBS10* lokus sadrži gen koji kodira C12orf58 protein, koji takođe pripada šaperonskim proteinima i mutiran je u 20% pacijenata (15). Geni u lokusima *BBS1*, *BBS2* i *BBS4* kodiraju substrate za pomenute šaperone. Konačno *BBS11* lokus sadrži gen koji kodira E3 ubikvitin ligazu TRIM32.

Postoji pomak u shvatanju od monogenske bolesti do činjenice da mutacije u više različitih gena jednog biohemijjskog puta mogu dati isti fenotip. Ovo ukazuje da su tačan sled i vreme aktivnosti pojedinih gena u nastanku fenotipa od izuzetnog značaja. Takođe se iz ovih primera može zaključiti da pored lokalnih tkivnih regulatora postoje i međutkivni regulatorni mehanizmi koji su važni za punu fenotipsku ekspresiju bolesti (npr. ghrelin u PWS).

Poligenska gojaznost

Obična gojaznost je posledica interakcije genotipa sa spoljašnom sredinom koja u krajnjem ishodu dovodi do pozitivnog energetskeg balansa (smanjene potrošnje i povećane akumulacije energije). U Zapadnom svetu obilje hrane uz smanjenu pokretljivost i sedanterni način života promovise gojaznost. Postoji veliki broj studija koje povezuju genetske markere sa gojaznošću. Sve ove studije se moraju uzeti sa rezervom iz više razloga: 1) većina od ovih studija nije reproducibilna, 2) većina od ovih studija koristi kao markere genske polimorfizme (promene u jednoj bazi – SNPs) ili ponovke baza (poliCAs ili mikrosatelite) što nikako ne objašnjava suštinu molekularnog mehanizma nastanka bolesti, 3) plimorfizmi imaju različit uticaj na fenotip u različitim sredinama, 4) geni u već postojećoj bolesti nisu više neutralni i 5) u značajnom broju studija nije korišćena adekvatna statistička obrada kao ni adekvatan prag za asocijaciju dva alela u povezanim lokusima (*linkage disequilibrium*).

Animalni modeli i studije *in vitro* verovatno nisu od velike pomoći, obzirom da u obe situacije možemo da uz genotip (genetski identične životinje, knock-out i knock-in modeli) kontrolišemo i faktore spoljne sredine, što sa čovekom nije moguće. Koliko je veliki problem reproducibilnost studija, govori činjenica da samo za 22 od 244 kandidat- gena za gojaznost postoji po više od pet referenci koje potvrđuju vezu sa gojaznošću (2). Tri SNPs, *GAD2* gena koji kodira 65 kDa subjedinicu dekarboksilaze glutaminske kiseline, u francuskoj populaciji su povezana sa morbidnom gojaznošću, ali ne i u nemačkoj populaciji. Način statističke obrade je od izuzetnog značaja i nedavno je pokazano da je tzv. višestepeni dizajn analize, u kojoj se broj analiziranih SNPs u svakoj fazi redukuje zadržavajući statističku težinu na nivou najšireg pretraživanja genoma, verovatno pravi put do postizanja reproducibilnih podataka u studijama koje se sprovode u različitim sredinama. U konkretnom radu (16) pokazano je da je od deset najznačajnijih jedino SNP varijanta u blizini *INSIG2* gena asociirana sa gojaznošću.

Sve teškoće koje se javljaju u analizi interakcije genotip-faktori sredine u determinaciji fenotipa u različitim sredinama, ne bi trebalo da obeshrabre ponavljanje ovakvih studija. Naprotiv, moraju se naći novi i kreativniji pristupi u analizi podataka koji se dobijaju u ovim studijama.

ZAKLJUČAK

Od ključne važnosti je integracija znanja o gojaznosti koje se dobijaju od istraživanja u oblasti funkcionalne genomike i proteomike kao i oblasti genetske epidemiologije. Spoznaja molekularno-bioloških mehanizama u patofiziologiji gojaznosti omogućuje nam da identifikujemo nove kandidat-gene. Sigurno je da pored savremenih tehnologija i novih analitičkih metoda koje imamo na raspolaganju, značajno mesto u razjašnjenju ove kompleksne bolesti ima i formiranje međunarodnih konzorcijuma. Uloga ovakvih konzorcijuma bila bi da sve dobijene podatke analizira zajedno i da potom pojedine gene i njihove produkte označene kao značajne u procesu statističke selekcije, stavi na pravo mesto u patogenezi gojaznosti.

LITERATURA

1. Björntorp P: "Portal" adipose tissue as a generator of risk factors for cardiovascular disease and diabetes. *Arteriosclerosis* 10:493-496, 1990
2. Rankinen T, Zuberi A, Chagnon YC, Weisnagel SJ, et al.: The human obesity gene map: The 2005 update. *Obesity* 14:529-644, 2006
3. Kiess W, Galler A, Reich A, et al.: Clinical aspects of obesity in childhood and adolescence. *Obes Rev* 2:29-36, 2001
4. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, Kimber W, et al.: Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *NEJM* 356:237-247, 2007
5. Coll AP, Farooqi IS, Challis BG, et al.: Proopiomelanocortin and energy balance: Insights from human and murine genetics. *J Clin Endocrinol Metab* 89:2557-2562, 2004
6. Bell CG, Walley AJ, Froguel P: The genetics of human obesity. *Nat Rev Genet* 6:221-234, 2005
7. Hinney A, Bettecken T, Tarnow P, et al.: Prevalence, spectrum and functional characterization of melanocortin-4 receptor gene mutations in a representative population-based sample and obese adults from Germany. *J Clin Endocrinol Metab* 91:1761-1769, 2006
8. Ho G, MacKenzie RG: Functional characterizations of mutations in melanocortin-4 receptor associated with human obesity. *J Biol Chem* 274:35816-35822, 1999
9. Krude H, Biebermann H, Luck W, et al.: Severe early-onset obesity, adrenal insufficiency and red hair pigmentation caused by POMC mutations in humans. *Nat Genet* 19:155-157, 1998
10. Getting SJ: Targeting melanocortin receptors as potential novel therapeutics. *Pharmacol Ther* 111:1-15, 2006
11. Goldstone AP: Prader-Willi syndrome: Advances in genetics, pathophysiology and treatment. *Trends Endocrinol Metab* 15:12-20, 2004
12. Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, et al.: Elevated plasma ghrelin levels in Prader-Willi syndrome. *Nat Med* 8:643-644, 2002
13. Katsanis N, Lupski JR, Beales PL: Exploring the molecular basis of Bardet-Biedel syndrome. *Hum Mol Genet* 10:2293-2299, 2001

14. Katsanis N, Ansley SJ, Badano JL, et al.: Triallelic inheritance in Bardet-Biedl syndrome, a Mendelian recessive disorder. *Science* 293: 2256-2259, 2001
15. Stoetzel C, Laurier V, Davis EE, et al.: BBS10 encodes a vertebrate-specific chaperonin-like protein and is a major BBS locus. *Nat Genet* 38:521-524, 2006
16. Herbert A, Gerry NP, McQueen MB, et al.: A common genetic variant is associated with adult and childhood obesity. *Science* 312:279-283, 2006

UPUTSTVO AUTORIMA

Uredništvo časopisa „Acta Clinica“ moli autore da se prilikom pripreme i obrade tekstova pridržavaju sledećih uputstava.

Časopis je namenjen lekarima opšte medicine, specijalistima pojedinih medicinskih grana i stručnjacima iz drugih biomedicinskih oblasti. Časopis objavljuje stručne i naučne radove po pozivu gosta urednika za svaki tematski broj. Radovi treba da budu pripremljeni u formi preglednih radova. Gost urednik kontaktira saradnike tematske sveske tokom procesa pripreme tekstova, vrši stilsko i tehničko usklađivanje tekstova prema zahtevima u uputstvu časopisa, a zatim ih dostavlja uredništvu. Gost urednik dostavlja uredništvu časopisa i korigovane verzije radova prema zahtevima recenzentskog tima.

Radovi se dostavljaju u dva primerka, odštampani na laserskom štampaču, samo na jednoj strani bele hartije formata A4, dvostrukim proredom sa najviše 30 redova po strani i sa marginom od najmanje 3 cm. Dozvoljeni obim rukopisa koji uključuje sažetak, sve priloge i spisak literature treba da iznosi do 15 stranica. Pored štampane verzije, tekstualna verzija rada se šalje u obliku elektronske forme, na CD-u za PC kompatibilne računare uz korišćenje Word for Windows programa za obradu teksta.

Prilozi u obliku tabela, crteža, grafikona i sl. trebalo bi da budu izrađeni u nekom od PC kompatibilnih programa, snimljeni u nekom od uobičajenih grafičkih formata i odštampani na laserskom štampaču ili nacrtani tušem na paus papiru. Svaki prilog treba da bude pripremljen na posebnom listu papira, odnosno snimljen u posebnom dokumentu na disketi koja sadrži tekstualnu verziju rada. Na poledini svakog odštampanog priloga treba ispisati broj koji će prilog nositi u radu kao i naziv rada uz koji se prilaže. Na posebnoj strani se navode naslovi i legende uz svaki prilog, otkucani dvostrukim proredom. Svaka tabela se priprema na posebnoj strani, dvostrukim proredom, uključujući i naslov kome prethodi redni broj tabele. U rukopisu treba označiti mesto na kome bi trebalo da se nalazi prilog. Uz rad se dostavljaju originali slika (fotografije, slajdovi, rentgenski, CT i MR snimci, itd). Troškove štampanja kolor slika u radu snosi sam autor teksta.

Prva strana rukopisa sadrži **Naslov** rada na srpskom jeziku koji treba da bude kratak, jasan i bez skraćenica. Zatim slede puna imena i prezimena autora, bez titula ili akademskih zvanja. U sledećem redu se navode ustanove (na srpskom i engleskom jeziku) u kojima pojedini autori rade uz njihovo povezivanje sa odgovarajućim imenima autora brojevima u superskriptu. Na ovoj stranici se naznačava i kratki naslov rada do 40 karaktera. U dnu stranice se navodi (na srpskom i engleskom jeziku) „Adresa autora“ uz navođenje imena i prezimena prvog autora, titule, pune poštanske adrese i eventualno e-mail adrese.

Sažetak na srpskom jeziku i **Abstract** na engleskom jeziku dužine do 250 reči predstavljaju sledeće dve strane rukopisa. U vrhu strana se navodi pun naziv rada na srpskom, odnosno engleskom jeziku bez imena autora i naziva njihovih institucija. Na kraju ovih stranica se navodi do pet ključnih reči (Key words).

Predlaže se da sadržaj rukopisa bude podeljen odgovarajućim podnaslovima na manje celine. Ukoliko se u tekstu rada koriste skraćenice, potrebno je da se pri prvom njihovom pominjanju u tekstu ispišu punim nazivom. Predlaže se korišćenje generičkih naziva lekova, a ukoliko je neophodno, zaštićena imena lekova u tekstu navoditi velikim slovima. Predlaže se korišćenje SI mernih jedinica ukoliko nije međunarodno drugačije prihvaćeno.

Literatura se u tekstu označava arapskim brojevima u srednjoj zagradi prema redosledu pojavljivanja, npr. [23]. U popisu literature na kraju teksta, citirane literature podatke poredati po redosledu po kojem se prvi put pojavljuju u tekstu. Nazivi časopisa se skraćuju kao u Index Medicusu. Koristiti Vankuverski stil citiranja (za detalje videti N Engl J Med 1997; 336 (4): 309-15). Ukoliko je preko šest autora, navesti prvih šest i dodati „et al“.

Članci u časopisima:

Originalni rad:

Williams CL, Nishihara M, Thalabard J-C, Grosser PM, Hotchkiss J, Knobil E. Corticotropin-releasing factor (CRF) inhibits gonadotropin-releasing hormone pulse generator activity in the rhesus monkey. *Neuroendocrinology* 1990; 52: 133-7.

Editorial:

Tomkin GH. Diabetic vascular disease and the rising star of Protein Kinase C (editorial). *Diabetologia* 2001; 44: 657-8

Volumen sa suplementom:

Magni F, Rossoni G, Berti F. BN-52021 protects guinea pig from heart anaphylaxis. *Pharmacol Res Commun* 1988; 20 Suppl 5: 75-8.

Sveska sa suplementom:

Myers BD. Pathophysiology of proteinuria in diabetic glomerular disease. *J Hypertens* 1990; 8 (1 Suppl): 41S-46S

Sažetak u časopisu:

Fuhrman SA, Joiner KA. Binding of the third component of complement C3 by *Toxoplasma gondii* (abstract). *Clin Res* 1987; 35: 475A.

Knjige i druge monografije:

Jedan ili više autora:

Eisen HN. *Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response*. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406.

Poglavlje u knjizi:

Weinstein L, Shwartz MN. Pathologic properties of invading microorganisms. U: Soderman WA Jr, Soderman WA, eds. Pathologic physiology: mechanisms of disease. Philadelphia: Saunders,1974: 457-72.

Rad u zborniku radova:

Harley NH. Comparing radon daughter dosimetric and risk models. U: Gammage RB, Knye SV, eds. Indoor air and human health. Proceedings of the Seventh Life Sciences Symposium: 1984 Oct 29-31; Knoxville (TN). Chelsea (MI): Lewis,1985: 69-78.

Disertacije i teze:

Cairns RB. Infrared spectroscopis studies of solid oxygen. Disertacija. Berkley, California: University of California,1965.

Rukopisi koji uključuju sve priloge u papirnoj formi i elektronskoj formi na disketi, kao i originale slika, šalju se na adresu:

**Uredništvo ACTA CLINICA
Klinički centar Srbije
Pasterova 2
11000 Beograd**

Rukopisi i ostali priloženi materijali se ne vraćaju autorima.

Klinički centar Srbije, Beograd

ACTA CLINICA
Volumen 7, Broj 2
Jul 2007.

ISSN 1451-1134

Tiraž: 1000 primeraka

Štampa: PRIZMA, Kragujevac

Štampano u Srbiji