

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI  
ZAVOD ZA KLINIČKI I TRANSPLANTACIJSKU IMUNOLOGIJU  
I MOLEKULARNU MEDICINU U RIJECI

# DEBLJINA

## JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM I MEDICINSKI IZAZOV

---

---

Zbornik radova sa znanstvenog simpozija  
održanog 8. svibnja 2014. u Rijeci



ZAGREB – RIJEKA  
2014.

HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI  
ZAVOD ZA KLINIČKU I TRANSPLANTACIJSKU IMUNOLOGIJU I  
MOLEKULARNU MEDICINU U RIJECI

*Recenzenti*

Akademik Dragan Dekaris

Akademik Željko Reiner

*Adresa uredništva*

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti,  
Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju i  
molekularnu medicinu u Rijeci,  
Radmile Matejčić 2, 51000 Rijeka  
rimed@hazu.hr

CIP zapis dostupan u računalnome katalogu Nacionalne i sveučilišne  
knjižnice u Zagrebu pod brojem 889531

ISBN 978-953-154-282-1

**HRVATSKA AKADEMIJA ZNANOSTI I UMJETNOSTI  
ZAVOD ZA KLINIČKU I TRANSPLANTACIJSKU IMUNOLOGIJU I  
MOLEKULARNU MEDICINU U RIJECI**

**DEBLJINA  
JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM I MEDICINSKI IZAZOV  
OBESITY  
A PUBLIC HEALTH PROBLEM AND MEDICAL CHALLENGE**

**Urednik Daniel Rukavina**

Zbornik radova sa znanstvenog simpozija održanog 8. svibnja 2014. u Rijeci

Proceedings of the Scientific Symposium held on 8 May 2014 in Rijeka



**ZAGREB - RIJEKA**  
studeni 2014.



## SADRŽAJ

*Daniel Rukavina*

|                                                                                                                            |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| <b>Osnivanje i djelovanje HAZU Zavoda za kliničku i transplantacijsku imunologiju i molekularnu medicinu u Rijeci.....</b> | <b>VII</b> |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|

*Zvonko Kusić*

|                                                                                                      |           |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Doprinos Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti skladnom regionalnom razvoju Hrvatske .....</b> | <b>XI</b> |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|

### Predgovori

*Daniel Rukavina*

|                       |             |
|-----------------------|-------------|
| <b>Predgovor.....</b> | <b>XIII</b> |
|-----------------------|-------------|

*Davor Štimac*

|                                                                                                             |             |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|
| <b>Hrvatsko društvo za debljinu HLZ-a - stručna i znanstvena potpora rješavanju problema debljine .....</b> | <b>XVII</b> |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------|

### Epidemiološki aspekti debljine

*Veselin Škrabić, Ivana Unić Šabašov*

|                                                                                        |           |
|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Učestalost i specifičnosti debljine u predškolskoj dobi .....</b>                   | <b>1</b>  |
| <i>Summary: The Frequency and Specificities of Obesity in Preschool Children .....</i> | <b>15</b> |

*Vesna Jureša, Vera Musil, Marjeta Majer*

|                                                                                 |           |
|---------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Epidemiologija debljine u školskoj dobi i adolescenciji .....</b>            | <b>17</b> |
| <i>Summary: The Epidemiology of Obesity in School Age and Adolescence .....</i> | <b>28</b> |

*Sanja Musić Milanović, Katja Erjavec*

|                                                                             |           |
|-----------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Epidemiologija debljine u odrasloj populaciji Republike Hrvatske ...</b> | <b>29</b> |
| <i>Summary: The Epidemiology of Obesity among Adults in Croatia.....</i>    | <b>36</b> |

### Patofiziološki mehanizmi debljine

*Tim Vanuytsel, Eveline Deloose, Sofie Verschueren, Inge Depoortere, Jan Tack*

|                                                                                                        |           |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>The Role of Gut Hormones in the Control of Food Intake and the Pathophysiology of Obesity .....</b> | <b>37</b> |
| <i>Sažetak: Uloga crijevnih hormona u kontroli unosa hrane i patofiziologiji debljine .....</i>        | <b>51</b> |

Željko Krznarić

**Uloga crijevne mikrobiote u patofiziologiji pretilosti** ..... 53

*Summary: Gut Microbiota and Obesity* ..... 63

*Felix M. Wensveen, Vedrana Jelenčić, Tamara Turk Wensveen,  
Marko Šestan, Sonja Valentić, Sebastian Teurich, Davor Štimac,  
Thomas Wunderlich, Jens Brüning, Ofer Mandelboim, Bojan Polić*

**Imunološki mehanizmi nastanka upale visceralnog masnog tkiva  
u debljini kao podloge razvoja šećerne bolesti tipa 2 i njezinih  
kliničkih komplikacija** ..... 65

*Summary: The Immune Mechanisms of the Visceral Adipose Tissue  
Inflammation in Obesity as the Underlying Cause of Development of  
Diabetes Mellitus Type 2 and its Complications* ..... 76

*Nela Pivac, Matea Nikolac Perković, Gordana Nedić Erjavec*

**Brain-Derived Neurotrophic Factor and Metabolic Syndrome** ..... 77

*Sažetak: Moždani neurotrofni čimbenik i metabolički sindrom* ..... 92

## Klinički aspekti

Željka Crnčević Orlić

**Paradoks pretilosti tijekom starenja i kontrola hranjenja** ..... 93

*Summary: Obesity Paradox in Elderly People and Food Intake Control*.. 103

*Sanja Klobučar Majanović*

**Kako pomoći debelom dijabetičaru?** ..... 105

*Summary: How to Help an Obese Diabetic?* ..... 117

*Alen Ružić, Luka Zaputović*

**Učinci debljine na kardiovaskularni sustav** ..... 119

*Summary: The Effects of Obesity on the Cardiovascular System*..... 132

## Prevenција i liječenje

*Donatella Verbanac, Mihaela Perić, Hana Čipčić-Paljetak, Mario Matijašić,  
Višnja Stepanić*

**Biologically Active Ingredients from Food with Anti-Obesity  
Properties** ..... 133

*Sažetak: Biološki aktivne sastavnice hrane kao saveznici u borbi  
protiv debljine*..... 150

*Davor Štimac, Neven Franjić, Sanja Klobučar Majanović*

**Možemo li izliječiti oboljele od debljine?** ..... 151

*Summary: Can We Cure Obesity?* ..... 160

Daniel Rukavina

## OSNIVANJE I DJELOVANJE ZAVODA ZA KLINIČKU I TRANSPLANTACIJSKU IMUNOLOGIJU I MOLEKULARNU MEDICINU HAZU U RIJECI

Medicinska Rijeka imala je u svojoj povijesti važnih postignuća, pa i zvjezdanih trenutaka, i dala je velik doprinos hrvatskoj medicini i biomedicinskim znanostima. Iz plejade poznatih liječnika i njihovih postignuća spomenut ću samo nekoliko imena, kao što su Ivan Cambieri, poznat po istraživanju i liječenju luesa (*Morbus Škrlevo*), Antun Grošić, koji u kirurgiju uvodi dezinfekciju operativnog polja jednom tinkturom, otorinolaringolog Gjuro Catti, internist i neurolog Lionello Lenaz, ginekolog Viktor Finderle, koji se smatra izumiteljem vakuumskeg ekstraktora, i brojni drugi. Riječka medicina svoj puni procvat doživljava nakon oslobođenja zemlje i ujedinjenja Rijeke s Hrvatskom, što je uskoro i šire prepoznato. Tako je već 1954. godine zalaganjem akademika Andrije Štampara, dekana Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i kasnije predsjednika Jugoslavenske akademije znanosti i umjetnosti, inicirana i razrađena ideja o osnivanju Medicinskog fakulteta u Rijeci, što je i ostvareno 1955. godine. Bio je to prvi fakultet u Hrvatskoj osnovan izvan Zagreba i prvi medicinski fakultet u tadašnjoj državi osnovan izvan republičkih centara. Zahvaljujući entuzijazmu lokalne zajednice i velikoj pomoći vrlo razvijenoga gospodarstva, Medicinski fakultet i kliničke bolnice na koje se oslanjao uskoro su izrasli u respektabilnu znanstvenu i medicinsku instituciju ravnopravnu s ostalim medicinskim fakultetima u državi. Važnu dimenziju razvoju Medicinskog fakulteta dala je činjenica da je od početka bio čvrsto utemeljen na bazičnim medicinskim znanostima i suradnji znanstvenika temeljnih i kliničkih znanosti, što je posebno pridonosilo razvoju kliničke medicine, koja je u tom razdoblju ostvarila i neke vrhunske domete. Tu se posebno ističu ostvarenja u području više polja kirurških znanosti (kardiovaskularna kirurgija te kirurgija jetara, bubrega i pluća) te prve hemodijalize u Hrvatskoj. Paralelno jačaju i temeljne medicinske znanosti, među kojima posebno mjesto zauzima razvoj imunologije. Sve to stvara uvjete za prodore koji riječku medicinu stavljaju u vrh, među najjače medicinske centre, što je posebno došlo do izražaja ostvarenjem vrhunskoga transplantacijskog programa. U zadnjih dvadesetak godina riječka klinička medicina prolazila je

kroz krizno razdoblje ako su u pitanju vrhunski dometi. No temeljna znanstvena istraživanja doživljavaju snažan zamah i izrasta više istraživačkih grupa vrlo velike međunarodne prepoznatljivosti, što i nadalje stvara preduvjete za novi zamah i afirmaciju cjelokupne riječke medicine.

Razvoj medicinske znanosti i struke u Rijeci uvijek je nailazio na odobravanje i potporu Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti, jer je i jedan od njezinih predsjednika, akademik Andrija Štampar, odlučno pridonio njezinu rastu i razvoju u proteklih šest desetljeća. HAZU je najviša znanstvena institucija hrvatskog naroda i u tom kontekstu ima i misiju i zadaće, ne samo na temelju povijesnog doprinosa već i posebnog Zakona o Hrvatskoj akademiji što ga je donio Sabor Republike Hrvatske. HAZU ima svoje zavode, jedinice i odjele diljem Hrvatske u mnogim znanstvenim područjima, ali u području medicinskih znanosti nije imao nijednu znanstvenu jedinicu izvan Zagreba. Prema tome, Zavod za kliničku i transplantacijsku imunologiju i molekularnu medicinu u Rijeci prvi je medicinski zavod koji je Akademija osnovala izvan Zagreba.

Kao član Razreda za medicinske znanosti HAZU bio sam silno impresioniran stručnim i znanstvenim aktivnostima koje se održavaju u organizaciji ili pod pokroviteljstvom Razreda, što znatno motivira hrvatsku medicinsku zajednicu na stalan stručni i znanstveni napredak. Analizirajući te aktivnosti, bio sam i razočaran činjenicom što se one uglavnom održavaju samo u Zagrebu i što vrlo malo kolega izvan Zagreba sudjeluje u svojstvu predavača i organizatora. Kako u drugim dijelovima Hrvatske vlada svojevrсно „mrtvilo“, držao sam da treba naći načina da se to prevlada, što je u općem hrvatskom interesu. Kao redoviti član HAZU smatrao sam svojom dužnošću da pridonosem promjeni takvog stanja kroz šire djelovanje u Rijeci i regiji. Stoga sam, uz punu potporu akademika Zvonka Kusića, predsjednika HAZU, pokrenuo aktivnosti na osnivanju Akademijine znanstvene jedinice iz područja medicinskih znanosti u Rijeci.

Nakon podrške Razreda za medicinske znanosti, suglasnost za osnivanje Zavoda u Rijeci dalo je i Predsjedništvo Akademije. Zavod je osnovan u suradnji sa Sveučilištem u Rijeci, Primorsko-goranskom županijom i Gradom Rijekom. Odluku o osnivanju donijelo je Predsjedništvo, a potvrdila ju je Skupština Akademije na svojoj sjednici 19. prosinca 2013. Za osnivanje Zavoda iskrenu zahvalnost treba uputiti Gradu Rijeci i Primorsko-goranskoj županiji jer su uvijek podržavali razvoj Sveučilišta i znanosti. Punu podršku u svim aktivnostima davalo je i Sveučilište u Rijeci. Sve su te institucije pridonijele stvaranju skromnih uvjeta za funkcionalno djelovanje Zavoda.

Zavod za sada nema stalno zaposlenih, jer za to ni nema sredstava. Zamijenjen je kao „virtualno“ središte – centar za okupljanje vrhunskoga znanstvenog i stručnog potencijala, a u cilju promišljanja i osmišljavanja razvoja riječke

medicinske zajednice. To se može postići povezivanjem temeljnih istraživačkih jezgri iz područja biomedicine, biotehnologije i prirodnih znanosti (koje su, srećom, u Rijeci dosta brojne i velike međunarodne prepoznatljivosti) s kliničkim grupama, a sve radi stvaranja kompetentnih timova koji će se moći prijavljivati za domaće i međunarodne istraživačke projekte i prerastati u prepoznatljive grupe za translacijska istraživanja koja potiču i ubrzavaju prijenos temeljnih spoznaja u kliničku praksu. To je i jedini put za razvoj vrhunske kliničke medicine u Rijeci i njezin povratak na staze ugledne prošlosti. Time će doći do punog izražaja velik istraživački potencijal u području temeljnih znanosti koji sada tek naziremo, a koji je stvoren reformom Sveučilišta i izgradnjom sveučilišnoga kampusa. Uska povezanost, prostorna i istraživačka, buduće sveučilišne bolnice sa sveučilišnim odjelima biotehnologije te prirodnih i temeljnih medicinskih znanosti sa znanstveno-tehnologijskim parkom i s drugim sveučilišnim sadržajima što se ostvaruju na području riječkoga kampusa pruža neslućene razvojne i gospodarske mogućnosti. U suvremenom svijetu globalne povezanosti u kojem briga za zdravlje dolazi u središte interesa i postaje „industrija“, ovakvi interdisciplinarni kompleksi postaju snažni regionalni razvojni centri na koje se veže farmaceutska industrija i moderne biotehnološke kompanije.

Nezadovoljstvo sadašnjim stanjem te pozitivni nemir riječke akademske i medicinske zajednice, kojemu smo svjedoci u zadnje vrijeme, dijelom treba usmjeriti i prema ostvarenju navedenih potencijala. Tijekom svoje profesionalne karijere uvijek i iznad svega zalagao sam se za međunarodnu izvrsnost znanstvenog i stručnog kadra, pa smatram da i jedan od izlaza iz sadašnjih poteškoća treba tražiti na tom tragu. To će biti i jamstvo da će i investicije i novi prodori doći uskoro. Suvremeni razvoj nudi nam brojne „niše“ u kojima riječka medicina može ostvariti visoku međunarodnu prepoznatljivost i biti jedan od oslonaca razvoja grada i regije. U tome vidim veliku ulogu Hrvatske akademije i njezina medicinskog Zavoda u Rijeci.

Bitan segment aktivnosti Zavoda bit će organiziranje tribina, radionica i sastanaka na aktualne znanstvene teme te domaćih i međunarodnih skupova. Namjera nam je organizirati skupove koji će odgovarati na potrebe trenutka i biti na tragu vodećih trendova u biomedicini kako bi najnovije spoznaje, razmišljanja i vizije bili prihvaćeni i u našoj sredini. Pri tome ćemo afirmirati i svoj lokalni znanstveni potencijal te omogućiti da informacije budu dostupne najširem krugu znanstvenih i zdravstvenih djelatnika.

Sa zadovoljstvom mogu istaknuti da su već tijekom prve godine djelovanja aktivnosti i rad Zavoda dobili punu podršku i odobravanje riječke akademske, medicinske i društvene zajednice. U tom razdoblju obavili smo brojne razgovore i rasprave s pojedincima i grupama iz područja temeljnih i kliničkih zna-

nosti radi stvaranja poticajne atmosfere za suradnju i translacijska istraživanja. Smatramo dužnošću da pridonosimo raspravama i dajemo sugestije i odgovore i na aktualna medicinska događanja u nas i u svijetu. Tako smo u uskoj suradnji sa Sveučilištem u Rijeci, Kliničkim bolničkim centrom i riječkom Podružnicom Hrvatskoga liječničkog zbora organizirali simpozije o personaliziranoj medicini, debljini kao javnozdravstvenom i medicinskom problemu te translacijskoj neurokemiji i novim dostignućima u kardiovaskularnoj medicini. Jedan od primjera odgovora na aktualna medicinska događanja jest i epidemija ebole, o kojoj smo govorili na prvom hrvatskom znanstvenom simpoziju posvećenom eboli.

Tijekom prve godine rada održali smo četiri cjelodnevna simpozija i dvije znanstvene tribine, koji su bili izuzetno posjećeni, što nas raduje jer pokazuje da je postojala potreba za takvim aktivnostima, ali i velik interes medicinske Rijeke za najnovijim znanstvenim spoznajama i unapređenjem medicinske prakse. Znanstvena razina skupova i dosadašnjih aktivnosti dobila je visoke ocjene Predsjedništva HAZU, a i doprinos je domaćoj i međunarodnoj afirmaciji riječke medicine. Na dosadašnjim skupovima sudjelovao je u svojstvu predavača 61 znanstvenik i znanstvenica, od toga 31 iz Rijeke, 19 uglednih znanstvenika iz svijeta i 11 znanstvenika iz Zagreba i drugih hrvatskih centara.

Rezultati jednogodišnje aktivnosti ispunjavaju nas optimizmom i vjerom da je Zavod za medicinske znanosti HAZU u Rijeci opravdao očekivanja osnivača i riječke medicinske zajednice i da istim putem treba sustavno i uporno nastaviti. To bi trebalo jamčiti da će aktivnosti Zavoda biti doprinos stvaranju pozitivnog ozračja i poticaj za nove iskorake riječke medicine.

Akademik Daniel Rukavina, voditelj  
Zavoda za kliničku i transplantacijsku imunologiju  
i molekularnu medicinu u Rijeci

Zvonko Kusić

## DOPRINOS HRVATSKE AKADEMIJE ZNANOSTI I UMJETNOSTI SKLADNOM REGIONALNOM RAZVOJU HRVATSKE

Najveći opseg aktivnosti Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti odvija se u Zagrebu, gdje Akademija ima sjedište i gdje djeluje i pretežit broj njezinih jedinica, odjela i zavoda. No Akademija je uvijek nastojala ispuniti svoje poslanje koje je zapisano već prigodom njezina osnivanja i skrbiti o razvoju cijele Hrvatske. U zadnjih nekoliko godina Uprava Akademije maksimalno je poticala aktivnosti postojećih jedinica diljem Hrvatske, pa i osnivanje novih znanstvenih jedinica u suradnji s jedinicama lokalne samouprave. U takvom ozračju Akademija je, u suradnji sa Sveučilištem u Rijeci, Gradom Rijekom i Primorsko-goranskom županijom, potakla i osnivanje svojeg Zavoda za medicinske znanosti u Rijeci. Kao predsjednik HAZU bio sam silno obradovan entuzijazmom koji je za taj prijedlog pokazala lokalna zajednica te njezinom spremnošću da osnivanje Zavoda pomogne osiguranjem adekvatnog prostora za njegovo djelovanje i financijskom podrškom.

Za osnivanje Zavoda u Rijeci stekli su se svi uvjeti. S ponosom ističemo dugu tradiciju vrhunske medicine u Rijeci i njezin doprinos medicinskoj znanosti u Hrvatskoj. Taj potencijal činio je temelj za osnivanje prvog Akademijina medicinskog zavoda izvan Zagreba. U ciljevima koje smo postavili u osnivačkom aktu posebno se ističe njegova zadaća u poticanju suradnje između temeljnih medicinskih znanosti i kliničke medicine, odnosno razvoj translacijske medicine u Rijeci te afirmacija mladih znanstvenika i kliničara. Istaknuo bih ovom prigodom i ključnu ulogu koju je u tim aktivnostima i u osnivanju Zavoda imao akademik Daniel Rukavina, redoviti član HAZU i jedan od vodećih hrvatskih istraživača u biomedicinskim znanostima. Akademik Rukavina postigao je najvišu svjetsku prepoznatljivost u području reproduksijske imunologije, u kojem je bio i predsjednik europskog i svjetskog znanstvenog društva.

Već početci rada Zavoda pokazali su da je njegovo osnivanje imalo puno opravdanje. Zavod i njegov voditelj akademik Daniel Rukavina bitno su pridonijeli već u prvoj godini rada da se u znanstvenim, medicinskim, pa i širim društvenim krugovima osjeti njegovo poticajno djelovanje. Brojni su simpoziji,

znanstvene tribine, rasprave i sastanci koje je Zavod organizirao, a njihov odjek znatno je premašio lokalne granice i doprinos je prepoznatljivosti naše medicinske znanosti. Na znanstvenim skupovima sudjelovali su i brojni znanstvenici iz inozemstva, Zagreba i drugih hrvatskih centara, a u pripremi je i više knjiga u izdanju ovog Akademijina zavoda. I ova knjiga, koja cjelovito prikazuje javnozdravstvene probleme i medicinske izazove koje nam donosi debljina kao „epidemija“ suvremenog društva, kao i prvi hrvatski simpozij o eboli koji je održan u organizaciji Zavoda, najbolje pokazuje da je djelovanje Zavoda okrenuto i aktualnim temama i događanjima. Uprava Akademije izuzetno pozitivno ocjenjuje početak rada Zavoda te će i nadalje davati punu podršku njegovim aktivnostima.

Akademik Zvonko Kusić, predsjednik  
Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti

Daniel Rukavina

## PREDGOVOR

Ova knjiga predstavlja prvu ediciju nedavno osnovanog (2013.) Zavoda za kliničku i transplantacijsku imunologiju i molekularnu medicinu Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti sa sjedištem u Rijeci. Knjiga sadrži doprinose sudionika simpozija *Debljina: javnozdravstveni problem i medicinski izazov* što ga je riječki Zavod organizirao (8. svibnja 2014. u Rijeci) u suradnji s Hrvatskim društvom za debljinu Hrvatskog liječničkog zbora i Kliničkim bolničkim centrom *Rijeka*.

Debljinu smo kao temu simpozija izabrali, kako smo i u naslovu istakli, jer je ona velik javnozdravstveni i medicinski problem. U vrijeme kada troškovi zdravstva postaju nesnosan teret za društvo koje mora osigurati jednake uvjete zdravstvene zaštite za sve, izuzetno je važno pokušati osvijetliti sve aspekte debljine, koja već poprima dimenziju epidemije. Sve to ukazuje na aktualnost i simpozija i ove knjige.

Kao profesor fiziologije polazim od temeljne činjenice da je debljina rezultat neravnoteže između veličine unosa kalorija i njihove potrošnje u organizmu. Idealno je kada postoji ravnoteža. Ako se poveća unos a istovremeno ne poveća potrošnja kroz pojačane aktivnosti, ili se potrošnja čak i smanji, nastaje neravnoteža koja rezultira debljinom sa svim posljedicama o kojima se raspravlja u ovoj knjizi. Prema tome, da bi se smanjila tjelesna težina, potrebno je smanjiti unos kalorija i/ili povećati tjelesnu aktivnost.

U uvodnom dijelu knjige, u poglavlju *Epidemiološki aspekti debljine*, raspravlja se o genetičkim aspektima i posebno epidemiološkim podacima za našu populaciju. Tako se iznose rezultati istraživanja za predškolsku i školsku dob, što društvo prepoznaje kao sve veći problem, jer se navike iz te životne dobi najčešće prenose kroz cijeli životni vijek. Debljina i njezine posljedice već od najranije životne dobi idu u red najvećih javnozdravstvenih problema i u cijeloj Europskoj uniji. Tako je u Europi, prema podacima Europske komisije, više od 22 milijuna djece čija je težina veća od normalne ili su predebela, a taj se broj svake godine povećava za 400.000, pa bismo mogli reći da poprima razmjere epidemije. Debljina u djetinjstvu korelira s rizičnim čimbenicima za razvitak dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti i ostalih komorbiditeta u odrasloj dobi, a

debela djeca i adolescenti podložni su razvitku mentalnozdravstvenih problema, čime se povećava i psihosocijalni morbiditet. Protiv toga Europska komisija poduzima organizirane aktivnosti već od 2006. godine. Fokus aktivnosti osobito se stavlja na školu i obitelj. U odrasloj dobi borimo se s posljedicama. Hrvatska se nalazi u gornjoj trećini zabilježenih prevalencija odraslih osoba s debljinom među razvijenim zemljama. Tvrdi se da je i u muškaraca i žena rizik da će se udebljati najveći u dobi od 45. do 54. godine, posebice u ruralnim sredinama, među niže obrazovanim sklonim piću i nepušačima. Stoga je izuzetno važno imati razvijenu strategiju o aktivnostima u cijelom društvu i javnozdravstvenom sustavu, promicati zdrav način života i prehrane te tjelesne aktivnosti kako bi se posljedice svele na minimum.

U poglavlju *Patofiziološki mehanizmi debljine* u četiri rada daje se suvremeni pogled na neke od patofizioloških mehanizama koji pogoduju razvoju debljine i komplikacijama koje se mogu razviti. Raspravlja se o oreksigenim tvarima (grelin, motilin) te anoreksigenim signalima iz gastrointestinalnog trakta kolecistokininu (CCK), peptidu YY (PYY3-36) i glukagonu sličnom peptidu 1 (GLP-1), koji djeluju kao signali sitosti te smanjuju unos hrane. Prikazani su podatci o povezanosti bakterija crijeвне mikroflore i pretilosti u pokusnih životinja, te se navode rezultati istraživanja u kojima se prebiotcima, probiotcima i antibioticima pokušalo utjecati na prevenciju pretilosti. Izuzetno je interesantan rad u kojem su opisani mehanizmi kojima visceralno masno tkivo u abdominalnom tipu pretilosti potiče upalu. Pri tome se posebno ističe uloga M1 tipa makrofaga i iznose najnovije spoznaje grupe naših znanstvenika o ulozi NK stanica u razvoju upale visceralnog masnog tkiva. Razvoj metaboličkog sindroma (MetS) povećava rizik od kardiovaskularnih bolesti, moždanog udara i dijabetesa. Moždani neurotrofni čimbenik (BDNF) jest neurotrofin primarno uključen u brojne funkcije i aktivnosti u živčanom tkivu. Također je uključen u nadzor hranjenja, unosa hrane, metabolizma i potrošnje energije, odnosno homeostazu energije i glukoze te kardiovaskularnu homeostazu. Istraživanja grupe naših znanstvenika daju nadu da ćemo pronaći mehanizme i veze između BDNF-a i MetS-a i tako ostvariti mogućnost pronalaženja novih meta i terapijskih strategija u borbi protiv pretilosti i metaboličkog sindroma.

U poglavlju *Klinički aspekti* raspravljen je i razjašnjen interesantan fenomen, inače opisan kao paradoks pretilosti tijekom starenja. Radi se o činjenici da osobe s kroničnim bolestima i većim indeksom tjelesne mase (ITM), a osobito one starije životne dobi, imaju manju smrtnost od onih s manjim ITM-om, iako je pretilost inače važan čimbenik rizika za niz bolesti, od kardiovaskularnih do onih zloćudnih. U poglavlju o kliničkim aspektima ističem i dva rada u kojima se raspravlja o učincima debljine na kardiovaskularni sustav i kako pomoći debelom dijabetičaru, pri čemu se tvrdi da je liječenje debljine integralni dio liječenja pretilog dijabetičara.

U poglavlju *Prevenција i liječenje* naglašava se da je zdrava prehrana ključna komponenta zdravlja. Danas je u svijetu podjednak broj debelih osoba i broj osoba koje gladuju. Debljina je sve više financijski teret za zdravstvo. To se odnosi i na mediteranske zemlje, osobito na djecu. Uzrok je sve manje kretanja i sve više hrane s previše šećera i soli zbog globalizacije koja uzrokuje dostupnost jeftine hrane u globalnim prehrambenim tvrtkama. Potom se govori o definiciji hrane (makronutrijenti i mikronutrijenti), definiciji funkcionalne hrane, kemijskim grupama nutraceutika, polifenolima iz biljki, očekivanjima od nove generacije funkcionalne hrane i strategiji kontrole debljine nutraceuticima. Rastući javnozdravstveni problem pretilosti zahtijeva multidisciplinarni pristup liječenju. Temeljni pristup u liječenju debljine jest promjena životnih navika. Uz to dolaze u obzir farmakološke metode liječenja te endoskopske i kirurške metode.

Knjiga daje cjelovit pogled na javnozdravstvene i medicinske aspekte i posljedice debljine i može biti vrlo koristan putokaz i stručnjacima koji rade na prevenciji i liječnicima koji svakodnevno susreću sve veći broj pacijenata s prekomjernom težinom te trebaju liječiti i debljinu i brojne komplikacije koje su uz nju vezane. Knjigu bih preporučio i kao izvrsno štivo i studentima poslijediplomskih studija i studentima diplomskih studija koji žele proširiti svoje znanje iz toga područja.

Akademik Daniel Rukavina, urednik  
voditelj Zavoda za kliničku i transplantacijsku  
imunologiju i molekularnu medicinu u Rijeci



Davor Štimac

## HRVATSKO DRUŠTVO ZA DEBLJINU HLZ-a – STRUČNA I ZNANSTVENA POTPORA RJEŠAVANJU PROBLEMA DEBLJINE

Debljina je danas jedan od najvećih problema povezanih sa zdravljem i smatra se najvažnijim preventabilnim uzrokom niza kroničnih bolesti vezanih uz brojne organske sustave, od kardiovaskularnog i respiratornog preko endokrinoloških bolesti, s posebnim naglaskom na šećernu bolest tipa II, do niza gastroenteroloških bolesti, pa i brojnih malignoma, koji imaju bitno veću učestalost u preuhranjenih i debelih osoba. Kriteriji za definiranje debljine temelje se na vrijednostima indeksa tjelesne mase (ITM), koji je omjer težine u kg i visine u m<sup>2</sup>, pa se preuhranjenima po tom kriteriju smatraju oni s ITM-om većim od 25, a debelima oni s ITM-om iznad 30. Dobar pokazatelj debljine, posebno njezine povezanosti s kardiovaskularnim rizikom, jest i opseg struka veći od 80 cm za žene, odnosno 94 cm za muškarce.

Najbolji način sprečavanja ove epidemije jest promjena načina života, odnosno unosa i potrošnje kalorija. Suvremene životne navike smanjile su potrebu za kretanjem, povećale broj sati koje provodimo u sjedećem položaju i na taj način smanjile dnevnu potrošnju kalorija, dok je istovremeno promjena načina prehrane s mnogobrojnim visokokaloričnim proizvodima koji su dostupni svim slojevima stanovništva dovela do porasta pretilosti, najprije u visokoindustrijaliziranim zemljama, a danas već i gotovo svugdje u svijetu. Ni Hrvatsku, nažalost, nisu zaobišli ti trendovi, pa je danas 20% stanovnika naše zemlje debelo, a kad im pridodamo i one koji su po kriterijima ITM-a preuhranjeni, preostaje nam tek negdje malo više od trećine populacije s normalnom tjelesnom masom. S takvim epidemiološkim podacima Hrvatsku možemo ubrojiti u europske zemlje koje se nalaze u samom vrhu prema broju preuhranjenih i pretilih, što je svakako alarmantan podatak.

Ciljevi su Svjetske zdravstvene organizacije da se tijekom sljedećih desetak godina zaustavi daljnji porast debljine i komplikacija povezanih s njom. Hrvatsko društvo za debljinu Hrvatskoga liječničkog zbora svojim brojnim aktivnostima i programima pridružuje se toj borbi kako se ne bismo doveli u situaciju da se upravo zbog debljine ljudski vijek počne skraćivati. Saznanje da smo zaista među najdebljim nacijama u Europi mora biti poticaj svima koji imaju

medicinske spoznaje o pogubnosti debljine za širenje stručno i znanstveno utemeljene promidžbe načina života koji će tu epidemiju zaustaviti. Pravilnim javnozdravstvenim pristupom možemo učiniti mnogo više nego liječenjem, iako u razmjeru sa stupnjem debljine bolesnicima, osim različitim tipovima dijeta, možemo pomoći i lijekovima te endoskopskim ili kirurškim zahvatima. Svoj doprinos dali smo i organizacijom simpozija *Debljina: javnozdravstveni problem i medicinski izazov* u suradnji sa Zavodom HAZU u Rijeci i KBC-om Rijeka. Tema je svojom važnošću privukla velik broj znanstvenika koji se bave temeljnim istraživanjima, kliničare različitih specijalizacija i supspecijalizacija, epidemiologe, liječnike obiteljske medicine, ali i nutricioniste, psihologe i pripadnike niza drugih struka koji nalaze potrebu da ovu temu postave blizu ili u samo središte svojih stručnih i znanstvenih interesa.

Upravo zato što se radi o izraženo multidisciplinarnom području, kojem se na skupu tako i pristupilo, bili smo mišljenja da je predstavljene teme potrebno objediniti u publikaciji koja će trajno zabilježiti sve ono što je izrečeno. Publikacija koja je pred čitateljima kratko i jezgrovito, a opet sveobuhvatno, predstavlja problem debljine od genetskih i epidemioloških aspekata preko patofizioloških mehanizama do kliničkog pristupa uz osvrte na prevenciju i liječenje.

Vjerujemo da će tekstovi biti korisni onima koji se bave problematikom debljine te onima koji o tome tek stječu početna znanja, odnosno da će izneseni slijed preglednih članaka biti pomoć u boljem razumijevanju problema debljine, danas globalne epidemije kojoj se, kao što je već rečeno, ni mi u Hrvatskoj ne možemo izmaknuti ne samo zbog broja preuhranjenih i debelih muškaraca i žena već, nažalost, i djece, kod koje postotne krivulje rastu vidljivo brže posljednjih godina.

Prof. dr. sc. Davor Štimac, predsjednik  
Hrvatskog društva za debljinu HLZ-a

## UČESTALOST I SPECIFIČNOSTI DEBLJINE U PREDŠKOLSKOJ DOBI

*Veselin Škrabić, Ivana Unić Šabašov*

Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split, Split, Hrvatska

### Sažetak

Prevalencija debljine u djece diljem svijeta je u porastu. Prema posljednjim objavljenim podacima, prevalencija debljine u djece je u SAD 11.9%, u Europi 4-6%, u zemljama srednjeg istoka i Latinske Amerike 3.3%, u Kini između 5-20%, u Australiji 7.5%. U predškolskoj dobi u svijetu prevalencija prekomjerne tjelesne težine i debljine u 1990. godini je bila 4.2%, u 2010. godini 6.7%, a procjenjuje se da bi u 2020. godini bila 9.1%. Kako Hrvatska nema nacionalna istraživanja o prevalenciji debljine u djece, teško je dati procjenu težine situacije. Ipak, smatra se da je u Hrvatskoj prevalencija debljine u djece u stalnom porastu i da je komparabilna s prevalencijom debljine u djece u razvijenim područjima svijeta.

Usprkos općenito prepoznatim i prihvaćenim, ozbiljnim rizicima od kardiovaskularnih, metaboličkih i ostalih komplikacija debljine, preventivne intervencije glede debljine u djece su rijetke u svijetu. Uz to, poznato je da su mogućnosti (medikamentoznog, kirurškog) liječenja debljine u djece ograničene, posebno u predškolskoj dobi. Poticanje promjene životnog stila na makro i mikro nivou zasigurno doprinosi smanjenju tjelesne težine debele djece. Objektivno gledajući, takve promjene su vezane uz ogromne sustavne i individualne napore, rezultati promjena nisu odmah vidljivi, očekivanja su često veća od onog što se u praksi može postići, itd. Posebno je pesimistička opservacija da djeca uključena u organizirane preventivno/terapijske intervencije u većini slučajeva ostaju debela ili se vrlo brzo nakon intervencije ponovno udebljavaju. Bez obzira na skromne literaturne podatke o uspjehu prevencije i liječenja debljine u (predškolske) djece, potrebno je stalno raditi na podizanju razine svijesti u općoj populaciji i naglašavati razloge opravdanosti prepoznavanja i interveniranja u slučaju debljine u

djece. Pri tome je važno jasno definirati debljinu u dječjoj dobi koristeći uniformne kriterije. Potom je važno definirati koji su zdravstveni rizici povezani s debljinom, koje su mogućnosti, nedostaci i izazovi u domeni preventivno/terapijskih intervencija vezanih uz debljinu u djece. Zaključno, definiranjem rizičnih čimbenika, interakcija između rizičnih čimbenika (genotip-okoliš, genotip-prehrana, genotip-tjelesna aktivnost) i rizičnih razvojnih razdoblja (predkonceptijsko, gestacijsko i dojenačko razdoblje, razdoblje malog djeteta, predškolsko razdoblje u užem smislu) za nastanak debljine u djece otvaraju se mogućnosti modifikacije i unaprjeđenja preventivno/terapijskih strategija od najranijeg djetinjstva.

**Ključne riječi:** debljina; djeca; predškolska dob; prevencija.

## UVOD

Debljina se smatra jednim od najozbiljnijih javnozdravstvenih problema 21. stoljeća. Debljina u djece kao i debljina u odraslih poprima epidemijske razmjere. Prema podacima Svjetske Zdravstvene Organizacije (SZO) i International Obesity Task Force (IOTF) više od 155 milijuna (10%) djece i adolescenata u svijetu ima prekomjernu tjelesnu masu (TM), a oko 40 milijuna (3%) je debelo. [1-4] Čini se da je situacija najteža u SAD. Procjenjuje se da više od 32% djece u dobi 2 do 19 godina imaju prekomjernu TM ili su debeli, a 17% djece je debelo. [5,6] U Europi prevalencija debljine u djece se utrostručila od 1970. godine te se procjenjuje da 14 milijuna djece ima prekomjernu TM, a oko 3 milijuna je debelo. Debljina je manje izražena u skandinavskim nego u mediteranskim zemljama. 2,3 Učestalost debljine je sve aktualniji problem i u zemljama srednjeg istoka i Latinske Amerike s prosječnom prevalencijom od 3.3%. [7]

U dobi do 5. godina je oko 22 milijuna djece u svijetu imalo prekomjernu TM ili debljinu. 1,2 U 2010. godini, taj broj je narastao na čak 43 milijuna ili 6.7%, a procjena je da će do 2020. god. 60 milijuna djece (9.1%) djece u dobi do 5 godina biti debelo ili imati prekomjernu TM. 7. Prema nedavno objavljenim podacima u SAD u dobi 5.6 god. je 14.9% djece imalo prekomjernu TM, a 12.4% je bilo debelo. [8]

S druge strane, istraživači su uočili usporenja porasta prevalencije debljine u djece i adolescenata. [9-12] Tako npr. u SAD prevalencija debljine u djece u dobi između 2. i 5. godine je pala u prošlom desetljeću za 43% (s 13.9% na 8.4%) te manji pad prevalencije debljine u djece između 6 i 11 godina (s 18.8% na 17.7%). [9] Točan razlog nastanka ovih pozitivnih trendova nije poznat, a kao mogući uzroci spominju se državni programi za poboljšanje prehrambenih navika djece i njihovih majki, porast broja dojene djece nakon provođenja kampanja kojima se promiče dojenje, itd.

U Hrvatskoj nema sustavnih nacionalnih istraživanja o učestalosti debljine u predškolske djece. Istraživanja koja su dostupna u domaćoj literaturi su lokalnog karaktera i neujednačena obzirom na izbor dijagnostičkih kriterija. Tako npr. prema presječnom istraživanju iz 2003. godine na 960 djece u dobi 7 godina, prevalencija prekomjerne TM je iznosila 13.2% (za dječake 13.8%, za djevojčice 12.6%), a prevalencija debljine 7.6% (za dječake 8.3%, za djevojčice 6.9%). [13] Prema podacima iz 2003. god. prevalencija debljine i prekomjerne TM u Hrvatskoj za djecu u dobi 7 do 11 godina je iznosila 26%, a u dobi 14 do 17 godina 20%. [14] Prema podacima Hrvatskog Zavoda za Javno Zdravstvo u djece u dobi od 7 do 14 godina služeći se indeksom tjelesne mase (ITM) u razdoblju od 2000. do 2005. godine, prekomjernu TM je imalo je 23% ispitanika, a 7.2% je bilo debelo. [15] Primjenjujući ITM, u istom je razdoblju u dobi 1 do 6 godina bilo 5.9% debele djece. [16] Prema Antonić-Degač i sur. prekomjernu TM u dobi od 7 do 15 godina u Hrvatskoj je imalo 11.2% dječaka i 9.8% djevojčica, dok je bilo debelo 5.7% dječaka i 5.4% djevojčica. [17] Istraživanje provedeno 2003. god. u Trogiru pokazalo je da je prema IOTF kriterijima 5.3% djevojčica u dobi 11 godina bilo debelo, a 13.6% je bilo rizičnih za razvoj debljine; u populaciji dječaka 7.1% je bilo debelih i 15.5% rizičnih za razvoj debljine. [18] Prema studiji iz 2010. godine na 2564 djeteta u dobi od 1 do 6 godina su 23.1% imali rizik za razvoj debljine, a 10.7% je bilo pretilo. U toj studiji nisu uočene značajne razlike između kontinentalnog i priobalnog dijela zemlje. [19] U studiji o utjecaju sekularnih promjena na ITM u djece u Splitsko-Dalmatinskoj županiji između 1991. i 2008. bile su uključene tri kohorte zdravih sedmogodišnjaka pred upis u 1. razred osnovne škole. Ovi autori su uočili da je prevalencija debljine u djevojčica porasla od 1991. do 1999. (s 4.3% na 8.6%), ali u 2008. je prevalencija pala na 7.1%. Obrnuto je bilo u dječaka u kojih je prevalencija debljine pala u 1999. (s 4.3% to 3.9%), ali je narasla u 2008. na 6.2%. [20]

Svi navedeni podaci iz uvoda govore u prilog tome da su pandemijski razmjeri debljine u djece prepoznati. U Hrvatskoj bi bilo potrebno da se na nacionalnoj razini utvrdi kolika je prevalencija debljine u djece. Istražujući pojavnost debljine, istraživači mogu doći do dodatnih informacija o prirodi pandemije debljine, o kritičnim periodima za razvoj debljine te uočiti tko ima posebno veliki rizik za razvoj debljine, a time i rizik od negativnih posljedica debljine po zdravlje.

### **Zašto je važno prepoznati debljinu u djece? Zašto je posebno važno prepoznati debljinu u predškolskoj dobi?**

Debljinu u djece je važno prepoznati što je moguće ranije, iz barem tri razloga. Prvi razlog je da **debljina u djetinjstvu je rizični čimbenik za razvoj**

**debljine u odrasloj dobi.** Naime, jedna će trećina djece koja su bila debela u djetinjstvu biti debeli u odrasloj dobi; dijete koje je bilo debelo u djetinjstvu ima dva puta veći rizik za debljinu u odrasloj dobi nego dijete koje je imalo normalnu TM. Prema Bouchard i sur. omjer rizika (engl. odds ratio, OR) za nastanak debljine u odrasloj dobi je dva ako je osoba bila debela u dojenačkoj dobi, potom OR raste do 10 ako je osoba bila debela u djetinjstvu, a OR raste do čak 20 ako je osoba bila debela u adolescenciji. [21] Prema Cunningham i sur. debeli petogodišnjaci u SAD imaju četiri puta veći rizik da budu debeli u dobi 14 godina u odnosu na petogodišnjake normalne TM. Ovi autori pretpostavljaju da dobar dio razvojnih procesa u nastanku debljine je utemeljen do 5. godine života. 8 Nader i sur. su objavili rezultate longitudinalne studije na 1042 djece rođene 1991. i po tome predstavljaju reprezentativni uzorak populacije koja živi u periodu očiglednog porasta debljine. Tako npr. djeca koja su imala prekomjernu TM u jednom ili više perioda u predškolskom (PŠK) razdoblju imaju >5 puta vjerojatnost da budu debeli u dobi 12 godina u usporedbi s djecom koja nisu bila debela u PŠK razdoblju. Kalkulacije ukazuju i na to da 60% djece s prekomjernom TM u bilo kojem PŠK razdoblju te 80% djece koja su bila prekomjerne TM u školskom periodu su prekomjerne TM u dobi 12 godina. Naderu i sur. zaključuju da što je dijete duže imalo normalni ITM to ono ima manji rizik da kasnije postane debelo te savjetuju da čim dijete dostigne 85. ITM-percentilu (ITM-pc) da se treba započeti preventivna intervencija kojom bi se zaustavilo napredovanje debljanja. [22] Drugim riječima, opći zdravstveni cilj bi trebao biti da dijete uopće nije debelo, a ako i postane debelo da bude što je moguće kraće u takvom stanju. Jouret i sur. sugeriraju da preventivne intervencije s ciljem zaustaviti debljinu u PŠK dobi su uspješnije nego intervencije koje započnu kasnije. [23] Drugi razlog zašto treba rano prepoznati debljinu je zato što **debljina u djetinjstvu korelira s rizičnim čimbenicima za razvoj dijabetesa, kardiovaskularnih (KV) bolesti i ostalih komorbiditeta u odrasloj dobi.** Ovo podupiru podaci iz nekolicine studija, a izdvojit ćemo najvažnije. Prema Danskoj studiji Baker-a i sur. na djeci između 7. i 14. godine praćenih 25 godina, rizik za KV bolesti proporcionalno raste s porastom ITM ispitanika. [24] Nadalje, Bogalusa studija pokazuje da debljina karotidne intime (kao čimbenik aterosklerotskog procesa) u dobi 36 godina je u svezi s ITM u djetinjstvu. [25] Debljina u djetinjstvu može izazvati i direktne zdravstvene komplikacije (npr. metabolički sindrom). [26,27] Konačno, adipokini koje produciraju adipociti mogu rasplamsati upalu niskog stupnja, oksidativni stres, i potaknuti nastanak neoplastičnog procesa. [28,29] Treći razlog zašto je potrebno rano prepoznati debljinu je da su **debela djeca i adolescenti podložna razvoju problema u području mentalnog zdravlja, a time se povećava i psihosocijalni morbiditet.** [30-32]

## Rizični čimbenici i kritična razdoblja za razvoj debljine

U nastanku epidemije debljine isprepliću se genetski čimbenici i čimbenici iz tzv. obesogenog okoliša (loše prehrambene navike, prekomjerni unos hrane, sjedilački način života, slaba tjelesna aktivnost). Genetski čimbenici utječu na razvoj primarne debljine u otprilike 30-50% slučajeva (s otprilike 30-50% primljivosti). Poznato je da se ITM jednojajčanih blizanaca dobro podudaraju te da ITM adoptiranog djeteta bolje korelira s ITM bioloških roditelja nego s ITM odgajatelja/usvajatelja. Ako dijete ima jednog debelog roditelja, njegov rizik za debljinu je pet puta veći, a ako ima dva debela roditelja taj rizik je 12 puta veći nego ako su roditelji normalne TM. [21] Za pretpostaviti je da se u nekim obiteljima debljina nakuplja kao posljedica prisutstva rizičnih alela za razvoj debljine koji se nalaze na više gena i koji sinergistički djeluju u uvjetima obesogenog okoliša.

U skupinu tzv. monogenske ili sekundarne debljine spadaju dvije vrste poremećaja karakteriziranih teškim stupnjem debljine koja započinje rano u djetinjstvu, a nasljeđuju se po Mendelskim principima. Prva skupina poremećaja obuhvaća oko 50-tak sindroma, od kojih su najčešći Prader-Willi (prevalencija 1:25000) i Bardet-Biedl (prevalencija 1:160000). U drugoj skupini ulogu igraju pet gena: gen za leptin (LEP), gen za receptor za leptin (LEPR), pro-opiomelanokortin (POMC), melanokortin-4-receptor (MC4R) i prohormon konvertaza 1 (PCSK1) gen. U skupinu monogenske debljine spada samo 5% debele djece.

Usporena fetalna brzina rasta u 2. ili 3. trimestru i ubrzana fetalna brzina rasta u 3. trimestru su povezani s većim udjelom masnog tkiva u dojenčadi u dobi šest mjeseci. [33] Važno je istaknuti da usporen fetalni rast vodi metaboličkim adaptacijama u fetusu [34] što kratkoročno gledajući je povoljno za fetus, ali dugoročno gledano ta djeca imaju povećani rizik za razvoj debljine i tip 2 dijabetesa. Brzina rasta u dojenačkoj dobi također je povezana s razvojem debljine. [35-37] Rezultati prospektivne kohorte na 3610 roditelja i djece Heppe-a i sur. ukazuje na to da antropometrijske karakteristike roditelja, visina prihoda, fetalna i dojenačka ubrzana brzina rasta, i unos masnoća u dojenačkoj dobi su glavni rizični čimbenici za razvoj debljine u PŠK dobi. Prema Heppe-u i sur. na pojavu debljine u PŠK dobi značajno su utjecali lošiji socio-ekonomski status obitelji (primanja manja od 2200 eura/godinu), veći roditeljski ITM, pušenje majke u trudnoći, slabiji stupanj obrazovanja majke, veća porodna masa (PM) djeteta i ženski spol, ubrzani rast u 3. trimestru i dojenačkom razdoblju. Kasno uvođenje krute hrane i višestruko nezasićenih masnih kiselina su povezani sa smanjenim rizikom od PŠK debljine. Mnogi autori podržavaju tzv. „fetal origin” hipotezu. Prema ovoj hipotezi istraživači predlažu da je potrebno promovirati smanjenje broja žena pušača u trudnoći čime se prevenira rađanje djece s niskom PM koja

onda kasnije imaju povećani rizik od debljine u PŠK dobi. Također istraživači savjetuju da treba prevenirati debljanje trudnica čime se smanjuje broj novo-rođenčadi s povećanom PM koja imaju povećani rizik za debljinu u PŠK dobi.

### **Bihevioralni čimbenici i utjecaj na pojavu debljine u predškolskoj (PŠK) dobi.**

Malo je studija koje proučavaju vezu roditeljskih bihevioralnih čimbenika i pojavu debljine u PŠK dobi. Smatra se da roditeljske prehrambene navike direktno utječu na oblikovanje djetetovih prehrambenih navika. Debeli roditelji imaju problem s kontrolom vlastitog unosa hrane i često razvijaju „kontrolirajuće” metode za nadzor unosa hrane u svoje djece pokušavajući prevenirati razvoj debljine. Na žalost, ovakav tip kontrole može stimulirati razvoj problematičnih prehrambenih navika, a time i debljine u djece. [38] Malo je i studija na temu utjecaja osobnosti i temperamenta djeteta na razvoj debljine. Tako je npr. uočena veza između većeg ITM u dojenčadi i debljine u PŠK dobi s niskom razinom samoregulacije i jačom potresenosti djeteta na ograničenja. [39]

### **KLASIFIKACIJSKI SUSTAVI DEBLJINE**

Za dijagnozu debljine potrebno je poznavati djetetove osnovne antropometrijske pokazatelje (npr. TM, tjelesna visina, opseg struka, opseg bokova, itd.) Međutim, ne postoji konsensus oko definicije debljine i metaboličkog sindroma u djece. Također ne postoje ni čvrsti kriteriji kada treba započeti preventivnu intervenciju u debele djece, a upitno je može li takva intervencija rezultirati općim poboljšanjem zdravlja, smanjenjem ITM, kao i smanjenjem rizika od komorbiditeta vezanih uz debljinu. [40] Debljina se najčešće procjenjuje koristeći ITM, a njegova pouzdanost se oslanja na potvrđenoj dobroj korelaciji između ITM i postotka tjelesnih masnoća. Prema SZO, debljina u djece se klasificira prema z-vrijednost za ITM (ITM-z vrijednost): ITM-z koji iznosi +1 standardnu devijaciju (SD) označava rizik od preuhranjenosti, ITM-z +2 SD govori u prilog prekomjerne TM; ITM-z +3 SD govori za debljinu (SZO 2006). Prema klasifikacijskom sustavu National Center for Health Statistics/Center for Disease Control and Prevention (NCHC/CDS) debela djeca su ona čiji je ITM  $\geq 95$  pc za dob i spol, a povećan rizik za razvoj debljine (engl. overweight) imaju djeca čiji je ITM između 85. i 95. pc za dob i spol. [41] IOTF sustav definira debljinu djece i adolescenata prema vrijednostima ITM-a od 25 i 30 kg/m<sup>2</sup> za odrasle, posebno prema spolu i dobi od 2. do 18. Godine. [42] Naime, u odrasloj dobi debelim se smatraju osobe koje imaju ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, dok prekomjernu TM imaju oni s ITM od 25 do 30 kg/m<sup>2</sup>. [43] Prema IOTF kriterijima povećan rizik za razvoj debljine imaju

djeca s ITM od 25 do 29.9 kg/m<sup>2</sup>, dok su debela ona čiji je ITM  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> za spol i dob. Djeca s ITM  $\geq 25$  kg/m<sup>2</sup> za dob i spol, prema IOTF-u se svrstavaju u grupu ukupno debelih (engl. total overweight). U Hrvatskoj se primjenjuju standardi SZO iz 2006. i 2007. godine, koji definiraju i 85. i 97. pc. [44,45] U europskoj literaturi istraživači češće primjenjuju kriterije za debljinu prema SZO-u i IOTF-u, dok američki daju prednost NCHS/CDC kriterijima. Izgleda da klasifikacijski sustav IOTF ima manju osjetljivost u usporedbi s druga dva klasifikacijska sustava, odnosno da prema IOTF kriterijima manje djece ima prekomjernu TM i debljinu nego kad se koriste ostali sustavi. [45] Također je potrebno utvrditi koji od ovih klasifikacijskih sustava najbolje korelira s tjelesnim ustrojem glede mišićne mase i udjela masnog tkiva. [46] Prema rezultatima kanadske studije [47] najveća prevalencija debljine u dobi 5 godina je bila onda kad se koristio SZO sustav (26%), u odnosu na prevalenciju debljine izračunatu prema CDC (24%) i IOTF kriterijima (17%). Slično je pokazano i u drugoj kanadskoj studiji gdje je koristeći CDC kriterije u dobi od 4 do 6 godina prevalencija prekomjerne TM bila 13.8% te debljine 11.4%, a koristeći IOTF kriterije je 11.5% djece imalo prekomjernu TM, a 6.8% debelo. [48] Studija Ma i sur. na 8653 PŠK djeteta (srednja dob 5.0 god.) ukazuje da prevalencija debljine u sjevernoistočnoj Kini je ista kao u nekim državama zapadnog svijeta te se izračunate prevalencije debljine koristeći SZO i CDC kriterije dobro podudaraju (oko 11%). [49]

## PREVENTIVNI PROGRAMI

Prema SZO debljina se može prevenirati, a preventivne mjere treba započeti što je moguće ranije. Sistematični pregledni radovi na temu znanstveno utemeljenih preventivnih intervencija u PŠK djece su rijetki. [50,51] Cochrane-ov pregledni rad na temu intervencija za prevenciju debljine u djece obuhvaća 55 studija, od kojih je osam studija izvedeno u djece u dobi od 0 do 5 godina. U tih osam studija su uočeni najbolji rezultati u pokušaju suzbijanja debljine. [52] Bocca i sur. su dizajnirali multidisciplinarnu intervenciju u djece u dobi od 3. do 5. godine koja su bila debela ili u riziku za debljinu; taj program je bio uspješan u utjecaju na antropometrijske karakteristike i redukciji abdominalnog masnog tkiva ne samo na kratke staze već i nakon 12 mjeseci nakon intervencije. [53] U randomiziranom kontroliranom istraživanju Stark-a i sur. na 18 debele djece u dobi od 2. do 5. godine došlo je do pada ITM-z vrijednosti u djece koja su bila obuhvaćena intervencijom. [54] Huges i sur. (2008) su pokazali da je intervencija u djece u dobi od 5. do 11. godine koja je bila usmjerena na obitelj imala umjeren utjecaj na promjenu životnog stila glede tjelesne aktivnosti i sjedilačkog načina života, a uopće nije imala utjecaja na ITM-z vrijednost. [55] Golley i sur. su objavili rezultate 12-mjesečne randomizirane, kontrolirane intervencije

sa svrhom regulacije TM u djece u dobi od 6. do 9. godine. U toj studiji u centru interesa su bili obitelji i roditelji čije su se vještine pokušale unaprijediti da bi se moglo djelovati na smanjenje TM. Nadalje je uočeno smanjenje ITM-z vrijednosti kao i opsega trbuha. [56] Australijska randomizirana studija iz 2013. godine je obuhvatila 118 djece u dobi od 3 do 10 godina uključenih u preventivno-intervencijski program u tercijarnoj zdravstvenoj zaštiti; djeca su bila praćena 12 mjeseci. Rezultati ove studije ukazuju na to da su preventivno-intervencijski programi izvodivi, neškodljivi (po pitanju kvalitete života, samopoštovanja, ili zadovoljstva tijelom) i da su dobro prihvaćeni i ocijenjeni od strane roditelja. Na žalost, u toj studiji nije došlo do očekivanog sniženja ITM, udjela masnog tkiva i opsega struka što se djelomično opravdalo nedovoljnim brojem planiranih posjeta liječniku. Naime, u toj tzv. HopSCOTCH studiji djeca viđena od strane tima za debljinu jedan put (u trajanju 60 minuta), a potom su posjećivali liječnika u primarnoj zdravstvenoj zaštiti svakih 4 do 8 tjedana (u trajanju 20 minuta). [57] Intenzivniji intervencijski program kao što je to bio njemački program kojeg raportiraju Reinehr i sur., a gdje su djeca u prosjeku bila viđena 17 sati u dvije godine je bio uspješan u smanjenju ITM. [58] Posebnu pažnju treba posvetiti studiji Hesketh i sur. U tom preglednom članku na temu preventivnih intervencija u djece u dobi između 0 i 5 godina publiciranih između 1995. i 2008. godine. ukazuje se na činjenicu da se dizajni intervencija uveliko razlikuju, da su svi istraživači nastojali obuhvatiti maksimalan broj poznatih rizičnih čimbenika za debljinu i na njih utjecati, te da su intervencije izvodive i prihvaljive. [59] Ipak, sve analizirane intervencije se nisu pokazale uspješnima [60,61], a upitna je i njihova isplativost. Predškolske ustanove su bile najčešće mjesto gdje su se intervencije organizirale i 30% takvih intervencija su rezultirale uspješnim modifikacijama (npr. smanjenje unosa masnoća i sjedilačkog načina života, pojačanje tjelesne aktivnosti). [59] Mo-Suwan i sur. su prikazali pokušaj smanjenja prevalencije debljine u PŠK djece primjenjujući organizirani sustav vježbanja. U toj studiji kontrolna skupina djece je bila uključena u uobičajeni tjelesni program, a djeca u intervencijskoj skupini su uz uobičajeni tjelesni program imala još dodatnih 15 minuta hodanja i 20 minuta aerobnog plesa tri puta tjedno u trajanju 30 tjedana. Učestalost debljine (procijenjena na osnovu debljine potkožnog masnog tkiva) je bila manja u intervencijskoj skupini, ali nije bilo značajnije razlike u ITM između grupa. [62] Reilly i sur. su pokušali utjecati na smanjenje ITM povećavajući tjelesnu aktivnost, ali nakon šest mjeseci praćenja nije bilo razlike u ITM između djece u intervencijskoj skupini i kontrolnoj skupini. Ono što je uočeno je da su djeca u intervencijskoj skupini znatno poboljšala svoje bazične motorne vještine. [63] Od studija koje su bile izvedene u obiteljskom okruženju izdvajamo studiju Cottrell i sur. o utjecaju provođenja tjelesne aktiv-

nosti i promjene uobičajenih prehrambenih navika u trajanju četiri tjedna. U intervencijskoj skupini roditelji su dobili brojače koraka (tzv. pedometre), morali su voditi dnevnik svih aktivnosti, a dobili su i uputstva o reguliranoj prehrani prilagođenoj dobi te smjernice za tjelesnu aktivnost njihove djece. U kontrolnoj skupini roditelji su dobili sve isto kao i roditelji u intervencijskoj skupini, ali ne i informacije kako pojačati tjelesnu aktivnost. Rezultat je bio da djeca u intervencijskoj skupini su učinila više koraka tjedno nego djeca u kontrolnoj skupini, a također su i više smanjila unos slatkiša nego djeca u kontrolnoj skupini. [64] Većina autora se slaže da je korisno unaprijediti i pojačati tjelesnu aktivnosti u djece u PŠK dobi te da je uključenost roditelja od vitalnog značaja za postizanje i održavanje pozitivnog učinka tjelesne aktivnosti na zdravlje. [59]

### **Najvažniji zaključci u svezi preventivnih programa u predškolskoj dobi**

Preventivno/terapijske intervencije su poželjne, neškodljive, te su dobro prihvaćene i dobro ocijenjene od strane roditelja i zdravstvenih djelatnika. Međutim, ove intervencije su teško izvodljive i provodive u praksi, pogotovo na duge staze. Opterećujuća je i činjenica da se dugoročni pozitivni efekti preventivnih intervencija na smanjenje TM i pozitivan utjecaj na opće zdravstveno stanje, ne mogu garantirati. Postavlja se i pitanje što je dobro strukturirana/dizajnirana preventivno/terapijska intervencija. Obzirom na razine organizacije može se govoriti o primarnoj prevenciji koja za cilj ima promociju „zdravog stila” života; na sekundarnoj razini preventivne intervencije imaju za cilj identifikaciju i praćenje rizičnih skupina za razvoj debljine, a na tercijarnoj razini treba liječiti i pratiti debljinu i njene komorbiditete. Sudionici preventivnih programa su obitelj, društvena zajednica, mediji, udruge, zdravstveni i obrazovni sustav. Stručni tim bi se barem trebao sastojati od liječnika, nutricioniste, profesora tjelesne/zdravstvene kulture i psihologa. Roditelji su ključni čimbenik u organizaciji i izvođenju preventivno/terapijskih intervencija te praćenju rezultatata intervencija. Rizične obitelji treba educirati, usmjeriti im pažnju na prehrambene navike i važnost tjelesne aktivnosti. Obiteljsko okruženje je ključno u ranom djetinjstvu za učenje pravilnog izbora prehrambenih namirnica, rasporeda obroka, i poticanja na tjelesnu aktivnost. Roditelje treba naučiti kako da stimuliraju djetetovu samostalnost u reguliranju unosa hrane i biranju namirnica. Roditelji također moraju biti upoznati koja je cijena nasilnog nametanja zdravih prehrambenih navika te koje su alternative direktnoj zabrani nepoželjnih prehrambenih navika.

## Preporuke u svezi tjelesne aktivnosti

Roditelji često nisu svjesni važnosti i veličini utjecaja tjelesne aktivnosti na sve komponentne zdravlja (tjelesne, motoričke, kognitivne, socijalne, itd.). [65] Prekomjerna TM i debljina u PŠK dobi mogu ograničiti razvoj i sazrijevanje motornih vještina, poremetiti opću tjelesnu stabilnost i normalne odnose pojedinih dijelova tijela i u konačnici dovesti do smanjene pokretljivost djece i sklonosti sjedilačkom načinu života. Time se zatvara začarani krug debljina-loša tjelesna aktivnost-debljina. [66] U ranoj PŠK dobi preporuča se da ono ima 30 minuta organizirane tjelesne aktivnosti i najmanje 60 minuta slobodne igre. Predškolskoj djeci treba osigurati 60 minuta organizirane tjelesne aktivnosti i 60 minuta slobodne igre. Sjedenje pred ekranima se ne preporuča, odnosno treba ograničiti sve aktivnosti tijekom kojih se dijete ne kreće (upotreba mobitela, računala, igračkih konzola, itd.). U dobi od 5. do 10. godine djeca obično uče nove vještine (plivanje, vožnja bicikle, itd.). Roditelji moraju biti uzor i moraju imati pozitivan stav prema tjelesnoj aktivnosti. Djecu treba poticati na sport koji im najviše odgovara. [66]

## Liječenje

Obzirom na ograničene mogućnosti farmakološkog i kirurškog liječenja debljine u dječjoj dobi, programi prevencije pretilosti su ujedno i „terapijski” programi.

## ZAKLJUČAK

Prevalencija debljine u djece raste, izaziva strah od epidemije tip 2 dijabetesa i KV bolesti u mladima. Prepoznavanje i primjereno praćenje djece s debljinom u predškolskoj dobi su prioriteti zdravstvenog sustava svake zemlje. Kontinuirana edukacija cjelokupne javnosti o utjecaju debljine na zdravlje pojedinca i populacije kao i o značaju zdravih prehrambenih i ostalih životnih navika, temelj su rješavanja ovog javno-zdravstvenog problema.

## Literatura

- [1] World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Available from [http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood\\_what/en/index.html](http://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/index.html) (cited 20 Aug 2008).
- [2] International Obesity Task Force. Childhood obesity. Available from: <http://www.ietf.org/childhoodobesity.asp> (cited 20 Aug 2008).

- [3] Hepple DHM, Kiefte-de Jong JC, Durmuş B, et al. Parental, fetal, and infant risk factors for preschool overweight: the Generation R Study. *Pediatr Res.* 2013;73(1):120-7.
- [4] Lobstein T, Baur L, Uauy R, IASO. International Obesity Taskforce. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obes Rev.* 2004;5(suppl 1):4-104.
- [5] Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, Lamb MM, Flegal KM. Prevalence of high body mass index in US children and adolescents, 2007-2008. *JAMA.* 2010;303(3):242-9.
- [6] Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307:483-90.
- [7] De Onis M, Blossner M, Borghi E. Global prevalence and trends of overweight and obesity among preschool children. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:1257-64.
- [8] Cunningham SA, Kramer MR, Venkat Narayan KM. Incidence of childhood obesity in the United States. *N Engl J Med.* 2014;370:403-11.
- [9] Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA.* 2014;311(8):806-14. doi:10.1001/jama.2014.732.
- [10] Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity among adults: United States, 2011–2012. U.S. Department of Health and Human Services. NCHS Data Brief. 2013;131:1-7.
- [11] Rokholm B, Baker JL, Sorensen TIA. The levelling off of the obesity epidemic since the year 1999: a review of evidence and perspectives. *Obes Rev.* 2010;11:835-46.
- [12] Rolland-Cachera MF, Peneau S. Stabilization in the prevalence of childhood obesity: a role for early nutrition. *Int J Obes.* 2010;34:1524-5.
- [13] Vuletić S, Kern J. Hrvatska zdravstvena anketa 2003. *Hrvatski časopis za javno zdravstvo.* 2005;1:1.
- [14] Lobstein T, Frelut ML. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev.* 2003;4:195-200.
- [15] Hrvatski zdravstveno statistički ljetopis za 2006. godinu. Zagreb, HZJZ 2007;296-7.
- [16] De Onis M, Blössner M. Prevalence and trends of overweight among preschool children in developing countries. *Am J Clin Nutr.* 2000;72:1032-9.
- [17] Antonić-Degač K, Kaić Rak A, Mesaroš-Kanjski E, Petrović Z, Capak K. Stanje uhranjenosti i prehrabene navike školske djece u Hrvatskoj. *Paediatr Croat.* 2004;48:9-15.
- [18] Bralić I, Vrdoljak J, Kovačić V. Associations between parental and child overweight and obesity. *Coll Antropol.* 2005;1:481-6.

- [19] Bralić I, Bralic I, Labura B, Hegedus Jungvirth M, et al. Pretilost predškolske djece u Hrvatskoj; rezultati multicentrične studije. *Paediatr Croat.* 2010;54(2):52-5.
- [20] Bralić I, Tahirović H, Matanić D. Growth and obesity in 7-year-old Croatian children: secular changes from 1991 to 2008. *Eur J Pediatr.* 2011;170:1521-7.
- [21] Bouchard C. Childhood obesity: are genetic differences involved? *Am J Clin Nutr.* 2009;89:1494S-1501S.
- [22] Nader PR, O'Brien M, Houts R, et al. Identifying risk for obesity in early childhood. *Pediatrics.* 2006;118:e594-601.
- [23] Jouret B, Ahluwalia N, Dupuy M, et al. Prevention of overweight in preschool children: results of kindergarten-based interventions. *Int J Obes.* 2009;33:1075-83.
- [24] Baker JL, Olsen LW, Sørensen TI. Childhood body-mass index and the risk of coronary heart disease in adulthood. *N Engl J Med.* 2007;357:2329-37.
- [25] Freedman DS, Patel DA, Srinivasan SR, et al. The contribution of childhood obesity to adult carotid intima-media thickness: the Bogalusa Heart Study. *Int J Obes.* 2008;32:749-56.
- [26] Calcaterra V, Klersy C, Muratori T, et al. Prevalence of metabolic syndrome (MS) in children and adolescents with varying degrees of obesity. *Clin Endocrinol.* 2008;68:868-72.
- [27] D'Adamo E, Impicciatore M, Capanna R, et al. Liver steatosis in obese prepubertal children: a possible role of insulin resistance. *Obesity.* 2008;16:677-83.
- [28] Tamakoshi K, Yatsuya H, Kondo T, et al. The metabolic syndrome is associated with elevated circulating C-reactive protein in healthy reference range, a systemic low-grade inflammatory state. *Int J Obes Relat Metabol Disord.* 2003;27:443-49.
- [29] Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28:629-36.
- [30] Schwimmer JB, Burwinkle TM, Varni JW. Health-related quality of life in severely obese children and adolescents. *JAMA.* 2003;289:1813-9.
- [31] Zametkin AJ, Zoon CK, Klein HW, Munson S. Psychiatric aspects of child and adolescent obesity: a review of the past ten years. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2004;43:134-50.
- [32] Needham B, Crosnoe R. Overweight and depression during adolescence. *J Adolesc Psychiatry.* 2004;36:48-55.
- [33] Ay L, Van Houten VA, Steegers EA, et al. Fetal and postnatal growth and body composition at 6 months of age. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94:2023-30.
- [34] Morrison JL, Duffield JA, Muhlhausler BS, Gentili S, McMillen IC. Fetal growth restriction, catch-up growth and the early origins of insulin resistance and visceral obesity. *Pediatr Nephrol.* 2010;25:669-77.
- [35] Dubois L, Girard M. Early determinants of overweight at 4.5 years in a population-based longitudinal study. *Int J Obes.* 2006;30:610-7.

- [36] Reilly JJ, Armstrong J, Dorosty AR, et al. Early life risk factors for obesity in childhood: cohort study. *BMJ*. 2005;330:1357.
- [37] Blair NJ, Thompson JM, Black PN, et al. Risk factors for obesity in 7-year-old European children: the Auckland Birthweight Collaborative Study. *Arch Dis Child*. 2007;92:866-71.
- [38] Birch LL, Davison KK. Family environmental factors influencing the developing behavioral controls of food intake and childhood overweight. *Pediatr Clin North Am*. 2001;48(4):893-907.
- [39] Bergmeier H, Skouteris H, Horwood S, Hooley M, Richardson B. Associations between child temperament, maternal feeding practices and child body mass index during the preschool years: a systematic review of the literature. *Obes Rev*. 2014;15:9-18.
- [40] US Preventive Services Task Force. Screening for overweight in children and adolescents; where is the evidence? A commentary by the Childhood Obesity Working Group. *Pediatrics*. 2005;116:235-7.
- [41] Luciano A, Livieri C, Di Pietro ME, Bergamaschi G, Maffei C. Definition of obesity in childhood: criteria and limits. *Minerva Pediatr*. 2003;55:453-9.
- [42] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.
- [43] World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of WHO consultation, Geneva, 3-5 Jun 1997. Geneva, WHO, 1998.
- [44] De Onis M. The new child growth standards. *Paediatr Croat*. 2008;52:13-7.
- [45] Grgurić J. Primjena antropometrijskih standarda SZO-a u Hrvatskoj. *Paediatr Croat*. 2008;52:18-24.
- [46] Gonzalez-Casanova I, Sarmiento OL, Gazmararian JA, et al. Comparing three body mass index classification systems to assess overweight and obesity in children and adolescents. *Rev Panam Salud Publica*. 2013;33:349-55.
- [47] Lemelin L, Haggerty J, Gallagher F. Comparison of three weight classification systems for preschool children in a region of Quebec. *Sante Publique*. 2013; 25(5):571-8.
- [48] Edwards J, Evans J, Brown AD. Using routine growth data to determine overweight and obesity prevalence estimates in preschool children in the Capital Health Region of Alberta. *Can J Public Health*. 2008;99(2):91-4.
- [49] Ma YN, Chen T, Wang D, Liu MM, He QC, Dong GH. Prevalence of overweight and obesity among preschool children from six cities of northeast China. *Arch Med Res*. 2011;42(7):663-40.
- [50] Bond M, Wyatt K, Lloyd J, Welch K, Taylor R. Systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of weight management schemes for the under fives: a short report. *Health Technol Assess*. 2009;13:1-100.
- [51] Hesketh KD, Campbell KJ. Interventions to prevent obesity in 0-5 year olds: an updated systematic review of the literature. *Obesity*. 2010;18:S27-S35.

- [52] Waters E, Sanigorski A, Hall BJ, et al. Interventions for preventing obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;12:1-191.
- [53] Bocca G, Corpeleijn E, Stolk RP, Sauer PJ. Results of a multidisciplinary treatment program in 3-year-old to 5-year-old overweight or obese children: a randomized controlled clinical trial. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2012;166:1109-15.
- [54] Stark LJ, Spear S, Boles R, et al. A pilot randomized controlled trial of a clinic and home-based behavioral intervention to decrease obesity in preschoolers. *Obesity*. 2011;19:134-41.
- [55] Huges AR, Stewart L, Chapple J, et al. Randomized, controlled trial of a best-practice individualized behavioral program for treatment of childhood overweight: Scottish Childhood Overweight Treatment Trial (SCOTT). *Pediatrics*. 2008;12:e539-e46.
- [56] Golley RK, Magarey AM, Baur LA, Steinbeck KS, Daniels LA. Twelve-month effectiveness of a parent-led, family-focused weight-management program for prepubertal children: a randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007;119:517-25.
- [57] Wake M, Campbell MW, Turner M, et al. How training affects Australian paediatricians' management of obesity. *Arch Dis Child*. 2013;98:3-8.
- [58] Reinehr T, Widhalm K, I'Allemand D, et al. Two-year follow-up in 21,784 overweight children and adolescents with lifestyle intervention. *Obesity*. 2009;17:1196-9.
- [59] Hesketh KD, Campbell KJ. Interventions to prevent obesity in 0-5 year olds: an updated systematic review of the literature. *Obesity*. 2010;18 Suppl 1:S27-S35.
- [60] Fitzgibbon ML, Stolley MR, Schiffer L, et al. Hip-Hop to health Jr for Latino preschool children. *Obesity*. 2006;14:1616-25.
- [61] Alhassan S, Sirard J, Robinson TN. The effects of increasing outdoor play time on physical activity in Latino preschool children. *Int J Pediatr Obes*. 2007;2:153-8.
- [62] Mo-Suwan L, Pongprapai S, Junjana CC, Puetpaiboon A. Effects of a controlled trial of a school-based exercise program on the obesity indexes of preschool children. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:1006-11.
- [63] Reilly JJ, Kell L, Montgomery C, et al. Physical activity to prevent obesity in young children: cluster randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;333:1041.
- [64] Cottrell L, Spangler-Murphy E, Minor V, et al. A kindergarten cardiovascular risk surveillance study: CARDIAC-Kinder. *Am J Health Behav*. 2005;29:595-606.
- [65] Cools W, De Martelaer K, Samaey CH, Andries C. Fundamental movement skill performance of preschool children in relation to family context. *J Sports Sci*. 2011;29:649-60.
- [66] Vameghi R, Shams A, Dehkordi PS. The effect of age, sex and obesity on fundamental motor skill among 4 to 6 years-old children. *Pak J Med Sci*. 2013;29:586-9.

## The Frequency and Specificities of Obesity in Preschool Children

### Summary

Prevalence of childhood obesity throughout the world is increasing: in the USA 11.9%, Europe 4-6%, Middle East and Latin America 3.3%, China 5-20%, and in Australia 7.5%. In preschool children, the prevalence of overweight and obesity was 4.2% in 1990., in 2010. was 6.7% and in 2020. to be 9.1%. There are no organised national surveys in Croatia concerning the prevalence of childhood obesity so it is hard to estimate the severity of the situation in Croatia. It is hypothesized that the prevalence of childhood obesity is continuously increasing and comparable with the prevalence of childhood obesity in developed countries. There are several dangerous health risks associated with obesity. However, preventive interventions concerning childhood obesity are rarely published and often discouraging as no body mass index improvement in children has been observed. Investigators have used different criteria when starting preventive interventions and different definitions of obesity and metabolic syndrome in children. It is of great importance to recognise important risk factors for childhood obesity, interactions between these risk factors and to define critical life periods for development of obesity. All these actions will give scientific base for developing new preventive strategies, and modification and improvement of known preventive strategies from earliest childhood.

**Key words:** obesity; children; preschool age; prevention.

*Adresa za dopisivanje / Corresponding author:*

Prof. dr. sc. Veselin Škrabić

Klinika za dječje bolesti, KBC Split

Spinčićeva 1, 21 000 Split

e-mail: vskrabic@kbsplit.hr



## EPIDEMIOLOGIJA DEBLJINE U ŠKOLSKOJ DOBI I ADOLESCENCIJI

*Vesna Jureša, Vera Musil, Marjeta Majer*

Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Škola narodnog zdravlja  
»Andrija Štampar«, Zagreb

### Sažetak

Učestalost debljine u školske djece i mladih dosegla je epidemijske razmjere u svijetu i u nas. Različiti kriteriji za procjenu tjelesne uhranjenosti otežavaju međunarodne usporedbe, ali se danas se najčešće primjenjuju kriteriji po IOTF-u. Za praćenje rasta i razvoja pojedinog djeteta, nakon druge godine njegova života, preporučuje se primjena nacionalnih referentnih vrijednosti.

Na osnovi podataka o Prevalenciji prekomjerne tjelesne mase i preuhranjenosti djece u dobi 6 – 12 i 12 – 18 godina u 21 zemlji Europe, koje su 2003. godine objavili Lobstein i Frelut, najveću prevalenciju prekomjerne tjelesne mase u dobnoj skupini 6 – 12 godina imaju djeca u Italiji – 36%, a Hrvatska je sa 26% na sedmome mjestu. Za djecu u dobi od 12 do 16 godina, prevalencija prekomjerne tjelesne mase je najviša u Grčkoj – 22%, slijede Velika Britanija sa 21% i Hrvatska sa 20%. Preuhranjene djece je u Europskoj regiji od 2 do 7% i taj je broj vrlo stabilan i razlike među zemljama su vrlo male.

Kaić-Rak je objavila da je u Hrvatskoj 2001. godine, u dobi od 7 do 15 godina 5,5% djece pretilo, 11% ima povećanu tjelesnu masu, 1% je pothranjeno i 69% je uredno uhranjeno. U nekim se gradskim područjima gotovo udvostručio broj pretilih djece.

Prema podatcima Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo prevalencija djece s povećanom tjelesnom masom u dobnoj skupini 7 – 14 godina porasla je sa 10,6% u razdoblju od 1997. do 2000. godine na 11,6% u razdoblju od 2000. do 2005. godine. U istom razdoblju učestalost pretilosti porasla je s 3,5% na 6,9%.

Rezultati našeg istraživanja (Jureša i suradnici) provedenog u Hrvatskoj 2006. – 2008. godine na reprezentativnom uzorku od 11.683 školske djece u dobi od 6,5 do 18,5 godina, pokazali su da je, prema

kriterijima IOTF, 18,2% dječaka i 15,2% djevojčica s prekomjernom tjelesnom masom i pretilih je 7,9% dječaka a 5,5% djevojčica.

Uspoređujući rezultate istraživanja kohorte učenika prvih razreda osnovne škole u Hrvatskoj 2003. – 2004. godine i 2006. – 2008. godina, učestalost dječaka s prekomjernom tjelesnom masom porasla je s 13,8% na 14,9% i djevojčica s 12,6% na 17,6%. Preuhranjenih je u prvom razdoblju bilo 8,3% dječaka i 6,9% djevojčica, a u drugom 9,6% dječaka i 8,6% djevojčica.

**Ključne riječi:** debljina; školska djeca; adolescencija; epidemiologija.

## UVOD – PROCJENA TJELESNE UHRANJENOSTI U DJECE

Učestalost debljine u školske djece i mladih dosegla je epidemijske razmjere u svijetu i u nas.

Pouzđano i vjerodostojno praćenje ove pojave i međunarodna usporedba moguća je uz uvjet jasno postavljenih kriterija za procjenu tjelesne uhranjenosti. Opće prihvaćeni Kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije za ocjenu stanja uhranjenosti na osnovi indeksa tjelesne mase ( $ITM = kg/m^2$ ) osoba od 18 godina i starijih: pothranjenost  $ITM < 18,5$ , normalna težina  $ITM 18,5 - 24,99$  i tri stupnja pretilosti, I. stupanj  $ITM 25,0 - 29,99$ , II. stupanj  $ITM 30,0 - 39,99$ , III. stupanj  $ITM^3 40,0$ , ne mogu se primijeniti u djece i mladih do 18. godine života [1].

Stanje uhranjenosti primjenom ITM-a kod svakog pojedinog djeteta procjenjuje se usporedbom s odgovarajućim ITM-om zdrave djece iste dobi i spola, po mogućnosti iz iste populacije, koje su iskazane u obliku tablica, centilnih krivulja ili preporučenih graničnih vrijednosti (*cut-off*). Granične vrijednosti obično su definirane temeljem statističkih konvencija, npr. kao cijeli broj standardnih devijacija (SD), odstupanje od aritmetičke sredine (*Mean*), određene centilne vrijednosti ili određene vrijednosti ITM, s obzirom na dob i spol.

Za procjenu tjelesne uhranjenosti, pothranjenosti, uredne uhranjenosti, prekomjerne uhranjenosti (prekomjerne tjelesne mase) i pretilosti (preuhranjenosti) u djece upotrebljavaju se različite centilne distribucije indeksa tjelesne mase i kriteriji ili granične vrijednosti (*cut off*).

Najčešće upotrebljavane referentne vrijednosti s pripadajućim graničnim vrijednostima u međunarodnim istraživanjima, kojima se procjenjuje stanje uhranjenosti (pothranjenost, prekomjerna uhranjenost i pretilost) u populaciji djece školske dobi su: British 1990 growth reference (UK 1990), International Obesity Task Force (IOTF) cut-offs, World Health Organisation (WHO) 2007 growth reference, United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2000 growth reference.

British 1990 growth reference (UK 1990) obuhvaćaju centilnu distribuciju ITM-a za dob i spol (uz TV, TM, opseg glave i struka), a izrađene su temeljem prikupljenih podataka na uzorku djece (N= 32 222) u dobi od rođenja do 23 godine u Velikoj Britaniji. Djeca s vrijednostima ITM-a ispod [2]. centile smatraju se pothranjenima, iznad 85. percentile prekomjerno uhranjenima, a iznad 95. percentile pretilima. Granične vrijednosti predložene u UK 90 rijetko se upotrebljavaju izvan Velike Britanije. [2]

International Obesity Task Force (IOTF) *cut-offs* izrađeni su na osnovi podataka o TV i TM prikupljenih na reprezentativnom uzorcima djece (N=192 727) u Brazilu, Velikoj Britaniji, Hong Kongu, Nizozemskoj, Singapuru i Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) u dobi od 0 do 25 godina. Granične vrijednosti specifične za dob 2 do 18 godina i spol, u odraslih su ekstrapolirane od graničnih vrijednosti 25 kg/m<sup>2</sup> za prekomjernu uhranjenost odnosno 30 kg/m<sup>2</sup> za pretilost. Također su definirana tri stupnja pothranjenosti, koja odgovaraju graničnim vrijednostima za odrasle od 16, 17, 18,5 kg/m<sup>2</sup>. [3-5]

World Health Organisation (WHO) 2007 growth reference izrađene su na osnovi podataka prikupljenih u WHO Multicentre Growth Reference Study (MGRS)-djeca u dobi 18 – 71 mjeseci iz Brazila, Ghane, Norveške, Indije, Omana i SAD, zajedno s podacima od National Center for Health Statistics (NCHS)/WHO growth reference – djeca u dobi 1 – 24 godine iz SAD. Referentne vrijednosti WHO 2007 dostupne su za TV, TM i ITM, s obzirom na dob i spol za djecu od 5 do 19 godina. Preporučene granične vrijednosti za pothranjenost su vrijednosti ITM <2 SD od aritmetičke sredine s obzirom na dob i spol, prekomjerna uhranjenost definirana je za vrijednosti ITM-a koje su >+1SD i <+2 SD, a pretilost za >+2 SD. [6]

United States Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2000 growth reference izrađene su na osnovi podataka prikupljenih u pet nacionalnih istraživanja o zdravstvenom statusu (NHES) i nacionalnog istraživanja o zdravstvenom i prehrambenom statusu (NHANES) za djecu iz SAD u dobi od 2 do 20 godina. Prema ažuriranoj terminologiji iz 2008. godine, pothranjenima se smatraju djeca s vrijednostima ITM-a ispod 5. centile, prekomjerno teškima s vrijednostima ITM-a većim ili jednakim 85. centili, a pretilima ako su vrijednosti ITM-a veći ili jednakim 95. centili. [7]

## **Rezultati istraživanja o učestalosti prekomjerne uhranjenosti školske djece i mladih**

Lobstein i Frelut objavili su 2003. godine podatke o prevalenciji prekomjerne tjelesne mase i preuhranjenosti djece u Europi u dobi od 6 do 12 i od 12 do 18 godina. Od 21 zemlje za koje su prikupljeni podatci, u dobnoj skupini 6-12 godina najveću prevalenciju prekomjerne tjelesne mase imaju djeca u Italiji – 36%,

zatim na Malti – 35%, slijede Kreta sa 33%, Španjolska sa 34 %, Grčka sa 31%, Cipar sa 27% i Hrvatska sa 26%. Najnižu prevalenciju prekomjerne tjelesne težine imaju djeca u Nizozemskoj i Slovačkoj – 12% te Danska sa 15% i Njemačka sa 16%. Za djecu u dobi od 12 do 16 godina postoje podatci za 14 zemalja i najveća je prevalencija prekomjerne tjelesne mase u Grčkoj – 22%, slijede Velika Britanija sa 21% i Hrvatska sa 20%. Najnižu prevalenciju imaju Češka – 8%, Slovačka sa 9% te Rusija sa 10% i Poljska sa 12%. Preuhranjene djece je u Europskoj regiji od 2 do 7%. [8]

Rezultati istraživanja za 2001. godinu koje je u nas provela Kaić-Rak i objavljeni su 2003. godine u Hrvatskom zdravstveno statističkom ljetopisu , pokazuju da je u dobi od 7 do 15 godina 5,5% djece pretilo (preuhranjeno), 11% ima povećanu tjelesnu masu (prekomjernu tjelesnu masu), 1% je pothranjeno i 69% je (u prosjeku) uredno uhranjeno. Zapažen je porast učestalosti pretilosti, u nekim se gradskim područjima broj pretile djece gotovo udvostručio. [9]

Podatci koje je 2006. godine objavio Hrvatski zavod za javno zdravstvo pokazuju porast prevalencije djece s prekomjernom tjelesnom masom, u dobi od 7-14 godina, sa 10,6% u razdoblju od 1997. do 2000. godine na 11,6% u razdoblju od 2000. do 2005. godine. U istim razdobljima učestalost pretilosti je porasla sa 3,5% na 6,9%. Procjena tjelesne uhranjenosti učinjena je temeljem mjerenja težine za visinu, z-skor distribuciji, prema NCHS standardima. [10]

U Hrvatskoj se rutinski prikupljaju podatci o tjelesnoj uhranjenosti školske djece i mladih i oni se temelje na izvješćima sa sistematskih pregleda učenika u službama za školsku i sveučilišnu medicinu. Od 1998. do 2012. godine za procjenu su upotrebljavane centilne krivulje tjelesne mase prema tjelesnoj visini koje je izradila i objavila Prebeg [11]. Na osnovi ovih krivulja nije se razlikovala prekomjerna tjelesna masa i preuhranjenost, obzirom da je određena samo jedna granična vrijednost (90. centila tjelesne mase za tjelesnu visinu, prema spolu i dob) za prekomjernu tjelesnu uhranjenost koja je uključivala i prekomjernu tjelesnu masu i preuhranjenost. Prebeg je promjene i sekularni trend u rastu školske djece u Hrvatskoj detaljno opisala u svojim radovima. [11]

Neovisno što se navedeni kriteriji Prebeg za procjenu tjelesne uhranjenosti više ne primjenjuju, moguće je i na osnovi tih podataka za našu populaciju pratiti trend povećanja broja učenika s prekomjernom tjelesnom masom i pretilosti u posljednjih desetljeća. U osnovnoj školi se povećala učestalost učenika s prekomjernom tjelesnom masom i pretilosti, u dječaka s 8,87% na 13,97% i u djevojčica s 8,39% na 12,34%. Najveći porast učestalosti je u studenta prve godine studija s 8,29% u mladića na 19,52% (dvostruko povećanje u šest godina) i u djevojčica s 8,12 na 12,94% (Tablica 1.). [12]

**Tablica 1.** Učestalost prekomjerne tjelesne mase i pretilosti u školske djece i mladih prema kriteriju TT/TV > 90 centile za spol i dob temeljem izvješća sa sistematskih pregleda učenika i studenta u Hrvatskoj.

| Školska godina | Učestalost (%) preuhranjenih prema kriteriju TT/TV >90 centile za spol i dob |            |                            |          |                      |          |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------|------------|----------------------------|----------|----------------------|----------|
|                | Osnovna škola*                                                               |            | Srednja škola- prvi razred |          | Fakultet-prva godina |          |
|                | dječaci                                                                      | djevojčice | mladići                    | djevojke | mladići              | djevojke |
| 1998/1999.     | 8,87                                                                         | 8,39       | 8,92                       | 8,87     | /                    | /        |
| 2004/2005.     | 10,91                                                                        | 10,52      | 10,33                      | 10,17    | 8,29                 | 8,12     |
| 2008/2009.     | 13,09                                                                        | 11,99      | 12,49                      | 10,25    | 16,20                | 8,00     |
| 2010/2011.     | 13,97                                                                        | 12,34      | 13,20                      | 10,50    | 19,52                | 12,94    |

Izvor: Ljetopisi Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo

\*zbirni podatci sa upisa u osnovnu školu i sistematskog pregleda V i VIII razred osnovne škole

Kada se ovi postotci pretvore u apsolutne brojeve, dobije se prava predodžba o veličini problema. U osnovnoj školi, među učenicima prvog, petog i osmog razreda, prekomjernu tjelesnu masu ima ukupno 15920 učenika, od toga 8465 dječaka i 7455 djevojčica. Ova djeca zahtijevaju daljnju kontrolu i praćenje kao i procjenu o kakvom tipu debljine je riječ i je li u nekih od njih prekomjerna tjelesna masa samo fiziološka pojava u pubertetu ili trajna promjena i rizik za metaboličke promjene i kardiovaskularne bolesti.

Jureša i suradnici proveli su dva velika istraživanja u Hrvatskoj koja su uključivala i procjenu tjelesne uhranjenosti školske djece i mladih. Prvo istraživanje provedeno je 2003. – 2004. godine (Zdravstvena anketa školske djece 2003. – 2004.) i uključivalo je reprezentativni uzorak triju kohorti: učenike prvih i osmih razreda osnovnih škola i trećih razreda srednje škole. Uz antropometrijska mjerenja provedeno je i opsežno ispitivanje životnih navika i ponašanja (prehrana, tjelesna aktivnost i drugo). Drugo istraživanje je provedeno 2006. – 2008. godine (Projekt MZOS: Kardiovaskularni rizici u školske djece i mladih – razvoj modela intervencije), na reprezentativnom uzorku od 11.683 školske djece u dobi od 6,5 do 18,5 godina i na osnovi rezultata su izrađene nacionalne referentne centilne krivulje za tjelesnu visinu, tjelesnu masu te, po prvi puta za našu populaciju školske djece, za indeks tjelesne mase, arterijski tlak i opseg struka za dobnu skupinu od 6,5 do 18,5 godina. Centilne krivulje tjelesne mase i tjelesne visine iz devedesetih godina dvadesetoga stoljeća, autorice Prebeg, više se nisu mogle upotrebljavati jer je još uvijek prisutan sekularni trend u naše školske djece i mladih i procjena rasta i razvoja nije bila primjerena. [13]

Uspoređujući rezultate istraživanja kohorte učenika prvih razreda osnovne škole u Hrvatskoj (prosječne dobi 7,5 godina), 2003.– 2004. i 2006. – 2008. godine, iz prethodno navedenih istraživanja, na osnovi kriterija po Cole-u, učestalost

dječaka s prekomjernom tjelesnom masom porasla je sa 13,8% na 14,9% i djevojčica sa 12,6% na 17,6%. Preuhranjenih je u prvom razdoblju bilo 8,3% dječaka i 6,9% djevojčica, a u drugome 9,6% dječaka i 8,6% djevojčica.

**Tablica 2.** Učestalost školske djece s prekomjernom tjelesnom masom i preuhranjenosti u Hrvatskoj na osnovi kriterija WHO2007, USCDC 2000 i IOTF.

| Indeks tjelesne mase (kg/m <sup>2</sup> ) | Kriteriji za procjenu tjelesne uhranjenosti |     |         |     |            |     |         |     |            |     |         |     |
|-------------------------------------------|---------------------------------------------|-----|---------|-----|------------|-----|---------|-----|------------|-----|---------|-----|
|                                           | IOTF                                        |     |         |     | USCDC      |     |         |     | WHO2007    |     |         |     |
|                                           | djevojčice                                  |     | dječaci |     | djevojčice |     | dječaci |     | djevojčice |     | dječaci |     |
|                                           | N                                           | %   | N       | %   | N          | %   | N       | %   | N          | %   | N       | %   |
| Uredan                                    | 4459                                        | 79  | 4446    | 74  | 4544       | 81  | 4451    | 74  | 4337       | 77  | 4149    | 69  |
| Prekomjerna tjelesna masa                 | 854                                         | 15  | 1094    | 18  | 655        | 12  | 865     | 14  | 858        | 15  | 1131    | 19  |
| Prehranjenost                             | 312                                         | 6   | 473     | 8   | 426        | 8   | 697     | 12  | 430        | 8   | 733     | 12  |
| UKUPNO                                    | 5625                                        | 100 | 6013    | 100 | 5625       | 100 | 6013    | 100 | 5625       | 100 | 6013    | 100 |

Legenda:

IOTF: Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*. 2000;320:1240-3.

USCDC: Barlow SE and the Expert Committee. Expert Committee Recommendations Regarding the Prevention, Assessment, and Treatment of Child and Adolescent Overweight and Obesity: Summary Report. *Pediatrics*. 2007;120(4):164-92.

*Centers for Disease Control* and Prevention. CDC 2000 Growth Charts for the United States: Methods and Development. [http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_11/sr11\\_246.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_246.pdf)

WHO2007: de Onis M, Onyango AW, Borghi E, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85(9):660-7.

Važnost odabira kriterija, tj. referentnih vrijednosti, pri procjeni tjelesne uhranjenosti prikazali smo na naših 11.638 ispitanika iz opisanog istraživanja provedenog 2006. – 2008. godine. Procjena tjelesne uhranjenosti je učinjena na osnovi različita kriterija IOTF-a (Cole), USCDC-a i WHO2007. Primjenom različitih kriterija broj preuhranjenih dječaka je od 8 do 12% i s prekomjernom tjelesnom masom od 14% do 19%. Ove se razlike ne mogu zanemariti, osobito ako se prate rezultati neke intervencije i dosljedno ne primjenjuju kriteriji procjene (Tablica 2.).

## Rizični čimbenici za prekomjernu uhranjenost školske djece i mladih

Danas se vode opsežne rasprave o čimbenicima koji su doveli do tako dramatičnog povećanja broja prekomjerno uhranjene djece i odraslih. U pravilu se spominju dva osnovna čimbenika: genetski i okolišni, te uz njih psihološki i ostali (različite endokrinološke i druge bolesti).

Lobstein i suradnici navode da je ekspresija gena najbolja u prikladnom okolišu. Način prehrane i razina tjelesne aktivnosti unutar obitelji uzrokom su 50% varijabilnosti povećanja tjelesne mase. Ukupna nasljednost indeksa tjelesne mase najvjerojatnije je oko 70%. Istraživanja o povezanosti okolišnih čimbenika i povećanja tjelesne mase pokazala su: dramatično povećanje pretilosti u djece u zemljama u razvoju kad način prehrane postane sličan onome u razvijenim zemljama, suživot debelih i mršavih u istoj obitelji više govori o okolišnim čimbenicima kao riziku za preuhranjenost, učestalost pretilosti djece druge generacije doseljenika je značajno veća nego u djece prve generacije, što također više govori o okolišnim nego o genetskim čimbenicima. [14]

Rezultati našeg istraživanja provedenog 2003. – 2004. godine, Zdravstvena anketa školske djece 2003. – 2004., pokazali su da su prehrambene navike lošije što je ispitivana kohorta starija. Manje od tri obroka dnevno u osmom razredu osnovne škole ima 31,1% dječaka i 43,3% djevojčica, a u trećem razredu srednje škole 33,9% mladića i 55,6% djevojaka. Zabrinjavajuća je konzumacija brze hrane. Već u prvom razredu osnovne škole svaki treći dječak i svaka četvrta djevojčica ima više od tri obroka brze hrane tjedno. U srednjoj školi nijedan voćni obrok dnevno nema 29,1% mladića i 28,5% djevojaka. Tjelovježba, neovisno o vrsti aktivnosti, opada s dobi ispitanika. Posebice je očito smanjenje učestalosti tjelovježbe u srednjim školama, samo 41,1% mladića i 39,6% djevojaka vježba u nekom športskom klubu (Tablica 3.).

**Tablica 3.** Čimbenici rizika za prekomjernu tjelesnu masu i preuhranjenost školske djece i mladih.

| Navike                                                                         | Osnovna škola,<br>prvi razred |       | Osnovna škola,<br>osmi razred |       | Srednja škola,<br>treći razred |       |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|-------|-------------------------------|-------|--------------------------------|-------|
|                                                                                | M                             | Ž     | M                             | Ž     | M                              | Ž     |
| <b>Prehrana</b>                                                                |                               |       |                               |       |                                |       |
| Tri i manje obroka dnevno                                                      | 15,6%                         | 14,9% | 31,1%                         | 43,3% | 33,9%                          | 55,6% |
| Nijedan voćni obrok u danu                                                     | 11,8%                         | 6,0%  | 23,4%                         | 21,3% | 29,1%                          | 28,5% |
| Više od tri obroka brze hrane tjedno                                           | 31,6%                         | 25,3% | 32,9%                         | 28,8% | 42,2%                          | 34,1% |
| Pijenje alkoholnih pića šest i više puta u posljednjih 30 dana                 | -                             | -     | 5,3%                          | 1,9%  | 28,9%                          | 11,8% |
| <b>Tjelovježba</b>                                                             |                               |       |                               |       |                                |       |
| Vježbanje u športskom klubu                                                    | 31,0%                         | 29,1% | 62,0%                         | 36,0% | 41,1%                          | 39,6% |
| Vježbanje u slobodno vrijeme tako da se dobro oznojiš, tri i manje puta tjedno | 54,0%                         | 71,1% | 49,9%                         | 78,3% | 66,8%                          | 86,2% |
| Šetnja ili trčanje dulje od 30 minuta posljednjih 7 dana jedanput ili manje    | 19,1%                         | 28,9% | 37,0%                         | 45,7% | 39,5%                          | 39,0% |
| Vožnja biciklom dulje od 30 minuta posljednjih 7 dana, jedanput ili manje      | 61,3%                         | 57,4% | 63,0%                         | 83,2% | 9,8%                           | 88,5% |

Bolji i cjelovitiji uvid u čimbenike rizika za prekomjernu tjelesnu masu i preuhranjenost željeli smo dobiti faktorskom i diskriminacijskom analizom varijabli koje su opisivale životne navike (prehrana, tjelovježba, gledanje televizije, uporaba računala i Interneta), zdravstveni status djeteta i socioekonomske pokazatelje (broj djece u obitelji, završena škola roditelja) učenika prvih razreda osnovne škole. Učenici s urednom tjelesnom uhranjenošću (prema Cole-ovim kriterijima) mogu se opisati na sljedeći način: potječu iz obitelji s većim brojem djece, višim redom rođenja, nižim obrazovanjem roditelja, jedu više voća i povrća, manje sati provedu igrajući igrice na računalu, imaju više fizičkih aktivnosti i piju manje alkohola uz obrok. Djeca s prekomjernom tjelesnom masom i preuhranjena iz obitelji su s manjim brojem djece, nižim redom rođenja, višim obrazovanjem roditelja, jedu manje voća i povrća, više sati provedu igrajući igrice na računalu, imaju manje fizičkih aktivnosti i piju više alkohola uz obrok. [15]

### **Preventivni programi i intervencije za smanjenje učestalosti prekomjerne uhranjenosti školske djece i mladih**

Postoji suglasje da je potrebno uskladiti unos kalorija sa stvarnim potrebama i potrošnjom. Posebni «krivac» prekomjernog unosa kalorija su namjernice i napitci sa skrivenim kalorijama, kao što su slatki napitci i brza hrana. Potrebno je povećati svakodnevnu učinkovitu tjelesnu aktivnost, 30 – 60 minuta hoda od 2 do 4 km ili vježbanje do znojenja.

Simon i suradnici navode da je važno tijekom školske dobi zadržati primjerenu tjelesnu uhranjenost. Pojačana tjelesna aktivnost učinkovita je u prevenciji preuhranjenosti u djece koja na početku programa nisu bila debela, ali kod preuhranjenih nije bilo učinka. [16]

Borer je pokazala u studiji provedenoj među adolescentima da se vježbanjem gubi tjelesna mast, ali tjelesna masa se uspješnije smanjuje vježbanjem i smanjenjem unosa hrane (kalorija). Jedan od najučinkovitijih postupaka je dijete sa 1400 Kcal, sa 25% masnoće uz tjelovježbu najmanje 1 sat dnevno. Smatralo se uspješnim ako je gubitak na težini od 13,5 kg zadržan bar godinu dana. [17] Pitanje je mogu li se ovakvi programi provoditi i u mladima.

Dobbins i suradnici u preglednom članku analiziraju dokaze o učinkovitosti školskih preventivnih programa kojima se promovira tjelesna aktivnost i fitness djece i adolescenata. U analizu su uključene 44 studije s ukupno 36.583 djece i adolescenata s trajanjem programa od dvanaest tjedana do šest godina. Postoje određeni dokazi da je program tjelesne aktivnosti koji se povodio u školi: produžio vrijeme bavljenja tjelovježbom od pet do 45 minuta dnevno, skratio vrijeme provedeno u gledanju televizije od pet do 60 minuta dnevno, povisio unos kisika ili aerobni kapacitet. Dokazi pokazuju da djeca uključena u školski program

imaju tri puta veću vjerojatnost da sudjeluju u srednjoj do intenzivnoj tjelesnoj aktivnosti tijekom boravka u školi u odnosu na djecu koja nisu bila u takvom programu. Za pozitivan ishod programa potrebna je kombinacija dodatnih tiskanih edukativnih materijala i promjena u školskom rasporedu (kurikulumu) kojim se potiče tjelesna aktivnost tijekom boravka u školi. Intervencije provedene u školi, nisu pokazale učinak na povećanje tjelesne aktivnosti adolescenata, smanjenje sistoličkog i dijastoličkog arterijskog tlaka, razine kolesterola u krvi te indeksa tjelesne mase i pulsa. Uvidom u rezultate analize koji su prikazali Dobbins i suradnici, razvidno je da su svi navedeni praćeni pokazatelji bolji u skupini koja je bila uključena u školsku preventivni program u odnosu na kontrolnu skupinu, premda je pitanje jesu li te razlike statistički značajne. [18]

Autori evaluacija programa Child and Adolescent Trial for Cardiovascular Health (CATCH) Hoelscher i suradnici, pet godina nakon provedbe, zaključuju da su rezultati programa i dalje prisutni u školama koje su bile uključene u program. U školama obuhvaćenim programom 50% je i nadalje imalo školske jelovnike u skladu s preporukama Eat Smart, nasuprot samo 10% škola u kontrolnoj skupini. U školama gdje se provodio program nastava tjelovježbe je sadržavala znatno veći dio aktivnosti iz programa CATCH u odnosu na kontrolnu skupinu. Edukacija za provedbu programa imala je najveći učinak na održavanje programa CATCH. Edukacija zaposlenih u školama je bitan čimbenik u integraciji programa u svakodnevni rad i život u školu i njegovu prihvaćenost [19].

## UMJESTO ZAKLJUČKA

Dosadašnja istraživanja i preventivni programi upozorili su na potrebu cjelovitog i holističkog pristupa rješavanju epidemije debljine u djece i mladih kao i u općoj populaciji. Programi trebaju uključiti djecu, roditelje, školu i zdravstvenu službu te zajednicu u cjelini.

U našem zdravstvenom sustavu postoje mogućnosti redovitog praćenja rasta i razvoja školske djece provedbom preventivnih mjera u nadležnosti školske i sveučilišne medicine. U suradnji sa školom i roditeljima školski bi liječnici trebali poticati tjelovježbu i pravilnu prehranu. Kontinuirano provoditi zdravstveno odgojne mjere u školi. Na redovitim sistematskim pregledima (I., V. i VIII. razred osnovne škole, I. razred srednje škole i prva godina studija) pratiti: tjelesnu visinu i tjelesnu masu, ITM, opseg struka, arterijski tlak, kao i podatke o navikama: pušenje, tjelesna aktivnost, vrijeme provedeno u gledanju televizije ili na internetu (igricama) i druge. Redovito savjetovati učenike i roditelje u skladu sa zdravstvenim stanjem i poduzimati odgovarajuće mjere i/ili liječenje. Posebice pratiti djecu s kroničnim bolestima i rizicima za kardiovaskularne bolesti (nasljedni poremećaji metabolizma masti, infarkt mlađih osoba u obitelji i drugi).

## Literatura

- [1] World Health Organization Physical Status: The Use and Interpretation of Anthropometry. Report of a WHO Expert Committee technical Report Series no. 854. WHO: Geneva, 1995.
- [2] Cole TJ, Freeman JV, Preece MA. British 1990 growth reference centiles for weight, height, body mass index and head circumference fitted by maximum penalized likelihood. *Stat Med.* 1998;17:407–29.
- [3] Cole TJ, Green PJ. Smoothing reference centile curves: the LMS method and penalized likelihood. *Stat Med.* 1992 Jul;11(10):1305–1319.
- [4] Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ.* 2000;320:1240-3.
- [5] Cole TJ. The international growth standard for preadolescent and adolescent children: statistical considerations. *Br J Nutr.* 2007;97(4):799-805.
- [6] World Health Organization. Growth reference 5-19 years. BMI-for-age (5-19 years). [http://www.who.int/growthref/who2007\\_bmi\\_for\\_age/en/index.html](http://www.who.int/growthref/who2007_bmi_for_age/en/index.html)
- [7] **Centers for Disease Control** and Prevention. CDC 2000 Growth Charts for the United States:Methods and Development. [http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr\\_11/sr11\\_246.pdf](http://www.cdc.gov/nchs/data/series/sr_11/sr11_246.pdf). [http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cvd\\_ped/peds\\_guidelines\\_sum.pdf](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cvd_ped/peds_guidelines_sum.pdf).  
<http://www.cdc.gov/obesity/downloads/BMIforPractitioners.pdf>
- [8] Lobstein T, Frelut M-L. Prevalence of overweight among children in Europe. *Obes Rev.*2003;4:195-200.
- [9] Croatian National Institute of Public Health 2003.
- [10] Croatian National Institute of Public Health 2006.
- [11] Prebeg Ž. Kako su rasla školska djeca u Hrvatskoj u posljednjim desetljećima drugog milenija. *Liječnički vjesnik* 2002;124:3-9
- [12] Croatian National Institute of Public Health. Croatian Health Service Yearbook 2000., 2006., 2010.,2011.
- [13] Jureša, V; Musil, V; Kujundžić Tiljak, M. Growth Charts for Croatian School Children and Secular Trends in Past Twenty Years. *Coll antropol.* 2012;36: 47-58.
- [14] Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity Reviews* 2004;5:4-104.
- [15] Jureša, V; Musil, V; Majer, M; Ivanković, D; Petrovic, D. Behavioral Pattern of Overweight and Obese School Children. *Coll antropol.* 2012;36:139-46.
- [16] Simon C, Schweitzer B, Oujaa M, Wagner A, Arveiler A, Triby E, Copin N, Blanc S, Platat C. Successful overweight prevention in adolescents by increasing physical activity: a 4-year randomized controlled intervention. *Int J Obes (Lond).* 2008 Oct;32 (10):1606.
- [17] Katarina T. Borer. How effective is exercise in producing fat loss? *Kinesiology* 40(2008) 2:126-137

- [18] Dobbins M, Husson H, DeCorby K, LaRocca RL. School-based physical activity programs for promoting physical activity and fitness in children and adolescents aged 6 to 18. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013. Issue 2. Art. No.: CD007651.
- [19] Hoelscher DM, Feldman HA, Johnson CC, Lytle LA, Osganian SK, Parcel GS, Kelder SH, Stone EJ, Nader PR. School-based health education programs can be maintained over time: results from the CATCH Institutionalization study. *Prev Med* 2004;38(5):594-606.

## The Epidemiology of Obesity in School Age and Adolescence

### Summary

Prevalence of obesity in school children and youth has reached epidemic proportions in the world and in our country. Various criteria for assessment of obesity, which can complicate international comparisons, are used, most often IOTF criteria. National reference curves are recommended for use in monitoring children age 2 and older.

The data on the prevalence of overweight and obese children aged 6-12 and 12-18 years in 21 European country published by Lobstein and Frelut in 2003 show that the highest prevalence of overweight is in the age group 6-12 year-old children in Italy with 36% and Croatia with 26% is on the seventh place. The prevalence of overweight children aged 12-16 years was highest in Greece with 22%, followed by the UK with 21% and Croatia with 20%. In the European region there are 2-7% of obese children, the number is very stable and the differences between countries are very small.

Kaić-Rak published that at the age of 7-15 years 5.5% of children were obese, 11% were overweight, 1% were malnourished and 69% were (averagely) normally nourished in Croatia in 2001. In some urban areas the number of obese children almost doubled.

According to the Croatian National Institute of Public Health data, the increase in prevalence of overweight children aged 7-14 is from 10.6% in the period 1997-2000 to 11.6% in the period 2000-2005. In the same period, the incidence of obesity has increased from 3.5% to 6.9%.

The results of our study (Jureša et al.) conducted in Croatia from 2006-2008 using IOTF criteria on a representative sample of 11,683 school children aged 6.5 to 18.5 years, showed that 18.2% of boys and 15.2% girls are overweight and 7.9% boys and 5.5% girls are obese.

Comparing our results of the first grade primary school children cohort in Croatia, 2003-2004 and 2006-2008 period the incidence of overweight boys increased from 13.8% to 14.9% and the incidence of overweight girls from 12.6% to 17.6%. The incidence of obese children in the first period was 8.3% for boys and 6.9% for girls, and in the second period 9.6% for boys and 8.6% for girls.

**Key words:** obesity; school age children; adolescence; epidemiology.

*Adresa za dopisivanje / Corresponding author:*  
Prof. dr. sc. Vesna Jureša  
Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet  
Škola narodnog zdravlja „Andrija Štampar“  
Rockefellerova 4, 10000 Zagreb  
e-mail: vjuresa@snz.hr

## EPIDEMIOLOGIJA DEBLJINE U ODRASLOJ POPULACIJI REPUBLIKE HRVATSKE

*Sanja Musić Milanović<sup>1,2</sup>, Katja Erjavec<sup>3</sup>*

<sup>1</sup>Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Hrvatska

<sup>2</sup>Škola narodnog zdravlja Andrija Štampar, Medicinski fakultet Sveučilišta  
u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

<sup>3</sup>Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Zagreb, Hrvatska

### Sažetak

Debljina je postala najvažniji javnozdravstveni problem današnjice. Definirana indeksom tjelesne mase iznad 30,00 kg/m<sup>2</sup>, ova je bolest važan promjenjiv zdravstveni rizik za svih pet vodećih kroničnih nezaznih bolesti (kardiovaskularne bolesti, tumori, šećerna bolest tip2, kronična opstruktivna bolest pluća i mentalni poremećaji). Prisutna je u cijelom svijetu, poprimila je epidemijske razmjere te više od 700 milijuna odraslih osoba boluje od nje u svijetu.

Dok su svjetski i europski podatci o distribuciji i javnozdravstvenom bremenu debljine poznati, u Hrvatskoj su istraživanja rijetka i često oprečnih zaključaka. Hrvatska zdravstvena anketa (HZA), prvo istraživanje reprezentativno za cijelu populaciju Republike Hrvatske, provedeno je s ciljem da procijeni breme debljine u Hrvatskoj, njezinu promjenu u petogodišnjem razdoblju te povezanost i prediktivnu vrijednost njezinih potencijalno preventabilnih čimbenika rizika.

HZA provedena je u dva vala, 2003. i 2008. godine. Prvo istraživanje, provedeno 2003. godine, obuhvaća planirani reprezentativni uzorak od 10 766 slučajno izabranih ispitanika starijih od 18 godina iz šest regija Republike Hrvatske. Odgovori i mjerenja prikupljeni su od njih 84,3%, odnosno 9 070, dok su u drugom krugu istraživanja provedenom 2008. godine prikupljeni podatci za 3286 ispitanika.

Rezultati istraživanja pokazali su kako u Hrvatskoj 20,37% odraslog stanovništva boluje od debljine, što svrstava Hrvatsku u gornju trećinu zabilježenih prevalencija odraslih osoba s debljinom među razvijenim zemljama. Također, debljina značajno utječe na

skraćivanje očekivanog trajanja života te povećanje srednje vrijednosti ITM-a ( $1,31 \text{ kg/m}^2$  za žene i  $1,41 \text{ kg/m}^2$  za muškarace) dovodi do skraćivanja OTŽ-a pri rođenju za jednu godinu.

Nadalje, rezultati su pokazali kako je i u muškaraca i u žena rizik za debljinu najveći u dobi od 45 do 54 godina, u ruralnoj sredini, među niže obrazovanim i osobama s nižim prihodima, sklonima prekomjernom pijenju i nepušačima. Debljina je socijalno uvjetovana bolest u oba spola. Pripadnici viših socijalnih kategorija u Hrvatskoj pod manjim su rizikom za razvoj debljine u odnosu na sve niže socijalne kategorije. Konačno, najvažniji rizik za razvoj debljine su starija dob i učestala konzumacija suhome-natih proizvoda.

**Ključne riječi:** debljina; prekomjerna tjelesna masa; dugovječnost; prevalencija.

## UVOD

Debljina, jedan od najvećih javnozdravstvenih problema i izazova današnjeg društva, globalno je prihvaćena kao važan promjenjiv zdravstveni rizik za kronične bolesti, kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama.

Debljina je stanje prekomjernog nakupljanja masnog tkiva u organizmu. Dobra i najčešće korištena metoda procjene mase masnog tkiva je izračun indeksa tjelesne mase (ITM) te Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira ITM od  $25,00 \text{ kg/m}^2$  do  $29,99 \text{ kg/m}^2$  kao prekomjernu tjelesnu masu, a  $\text{ITM} \geq 30,00 \text{ kg/m}^2$  kao debljinu. Bolest debljina (E66, MKB XI revizija) značajan je rizičan čimbenik za razvoj danas vodećih uzroka pobola i pomora; kardiovaskularnih bolesti, hipertenzije, moždanog udara, šećerne bolesti i određenih sijela raka<sup>1</sup>. Prema Europskoj strategiji prevencije i kontrole kroničnih nezaraznih bolesti identificirana su četiri biheviorna (tjelesna neaktivnost, nepravilna prehrana, pušenje, prekomjerna konzumacija alkohola) i tri biomedicinska rizika (debljina, hipertenzija i dislipidemija) za razvoj danas pet vodećih kroničnih nezaraznih bolesti (kardiovaskularne bolesti, tumori, šećerna bolest tip2, kronična opstruktivna bolest pluća i mentalni poremećaji). Od svih identificiranih rizika, samo prekomjerna tjelesna masa i debljina leže u podlozi i predstavljaju značajan rizik za razvoj svih pet bolesti. Uz to, debljina je statistički značajan rizik i za druga dva biomedicinska rizika, hipertenziju i dislipidemiju. Hipertenzija je 2,9 puta češća u osoba s debljinom nego u općoj populaciji, a dislipidemija je češća 1,5 puta [2,3].

Debljina je prisutna u cijelom svijetu. Premda je još uvijek uglavnom problem bogatih industrijskih zemalja čije stanovništvo ima nesmetan pristup neiscrpnim količinama relativno jeftine, ukusne i energetski bogate hrane, de-

bljina je prisutna i u siromašnim zemljama u kojima prevladava vrlo masna i nekvalitetna hrana. Opseg problema poprimio je epidemijske razmjere, s više od 35% osoba starijih od 20 godina s prekomjernom tjelesnom masom i preko 700 milijuna odraslih osoba s debljinom u svijetu<sup>4</sup>. Zabrinjava i činjenica kako se svjetska prevalencija debljine gotovo udvostručila u razdoblju od 1980. do 2008. godine. 2008. godine bilo je 10% muškaraca i 14% žena s debljinom, u usporedbi sa 5% muškaraca i 8% žena 1980. godine. Upravo zbog ovih razloga SZO smatra debljinu najvećim javnozdravstvenim problemom današnjice [5].

Od šest svjetskih regija SZO, prevalencija prekomjerne tjelesne mase i debljine najviša je u američkoj, gdje čak 62% stanovništva ima prekomjernu tjelesnu masu, a 26% boluje od debljine. Prevalencija je najniža u regiji Jugoistočne Azije gdje je prekomjerna tjelesna težina pristuna kod 14% stanovništva, a debljina kod svega 3% stanovništva.

U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) 65% stanovnika ima prekomjernu tjelesnu masu, a gotovo trećina stanovništva SAD-a ima ITM veći od 30,00 kg/m<sup>2</sup>,<sup>6</sup> što ujedno predstavlja i najvišu stopu debljine na svijetu.

U europskoj regiji SZO više od 50% stanovništva ima prekomjernu tjelesnu masu, dok 23% žena i 20% muškaraca boluje od debljine [7].

U Republici Hrvatskoj dugo se vremena problemu debljine, njene prevalencije i distribucije nije pridavala primjerena pažnja i važnost, a brojna su istraživanja pokazivala različite rezultate glede učestalosti debljine. Raspon učestalosti prekomjerne tjelesne mase kretao se od 43,2-79,2% u muškaraca, odnosno 33,6-49,9% u žena [8,9], dok se učestalost debljine kretala u rasponu od 17-25% u muškaraca i 12-26% u žena [8,10]. Usljed navedenog, kao i sve naglašenijeg prepoznavanja javnozdravstvene važnosti debljine, razvila se potreba za reprezentativnim, prospektivnim istraživanjem koji bi predstavljao temelj za stručno i znanstveno rješavanje problema debljine u Hrvatskoj. Takvo istraživanje, Hrvatska zdravstvena anketa (HZA), provedeno je s osnovnim ciljem da procijeni breme kardiovaskularnih ponašajnih rizika u Hrvatskoj, između ostalih i breme debljine, njezinu promjenu u petogodišnjem razdoblju te povezanost i prediktivnu vrijednost njezinih potencijalno preventabilnih čimbenika rizika.

## METODE

HZA provedena je u dva vala, 2003. i 2008. godine, kao dio znanstveno-istraživačkog projekta »Regionalizam kardiovaskularnih bihevioralnih rizika – model intervencije« (broj projekta: 108-1080135-0264) Ministarstva znanosti, obrazovanja i športa RH.

Prvo istraživanje HZA, provedeno 2003. godine, obuhvaća planirani reprezentativni uzorak od 10 766 slučajno izabranih ispitanika osoba starijih od 18

godina iz šest regija u RH (Sjeverna, Južna, Istočna, Zapadna, Središnja i Grad Zagreb). Odgovori i mjerenja su prikupljeni od njih 84,3%, odnosno 9 070.

Regije su sastavljene tako da odražavaju prirodne geografske cjeline u RH, ali i osobitosti u strukturi i porijeklu stanovništva, tradiciji i stilu života. Kako bi se postigla reprezentativnost uzorka za pojedine regije, ukupno planiran broj ispitanika u uzorku je podijeljen na šest regija proporcionalno kvadratnom korigiraju broja populacije u svakoj regiji. Na taj način uravnotežila se reprezentativnost uzorka na regionalnoj i nacionalnoj razini.

U drugom krugu istraživanja provedenom 2008. godine patronažne sestre ponovo su anketirale iste ispitanike u njihovim domovima. Prikupljeni su podaci za 3 286 ispitanika.

Rezultati su interpretirani na  $\alpha=0,05$ . Za sve navedene analize rabljene su programske podrške Statistics Package for Social Sciences (SPSS) (SPSS ver. 14.01, licenca Hrvatski zavod za javno zdravstvo, SPSS ID: 729038) i BOOTVA-RE\_V21.SPS Program (Version 2.1; autor: Statistics Canada) koji omogućuje preciznu procjenu varijance uzorka kako za jednostavne statističke izračune kao što su totali i udjeli, tako i za kompleksnije analize kao što su regresije te pri tom koristi »bootstrap« metodu [11,12,13].

## REZULTATI I RASPRAVA

U Hrvatskoj 20,37% odraslog stanovništva boluje od debljine. Nije nađena razlika u prevalenciji po spolu, debljina je prisutna u 20,14% muškaraca i 20,60% žena. Međutim, značajna razlika nađena je u prevalenciji osoba s prekomjernom tjelesnom masom gdje čak 43,17% muškaraca i 33,57% žena ima ITM od 25,00 do 29,99 kg/m<sup>2</sup>. Prema ovim podacima Hrvatska se nalazi u gornjoj trećini zabilježenih prevalencija odraslih osoba s debljinom među razvijenim zemljama [14,15].

U razdoblju od 2003. do 2008. godine evidentirano je 8,72% novih slučajeva debljine među muškim ispitanicima HZA te 20,59% novih slučajeva u ženskih ispitanica. Ovu diskrepanciju između petogodišnjih kumulativnih incidencija u muškaraca i žena HZA moguće je objasniti vremenskim pomakom. Kod udjela debljine u žena izražena je stroga dobna podjela. Od 18. do 44. godine proporcija žena s debljinom značajno je manja, a od 45. godine nadalje značajno veća u odnosu na prosječni udio debljine u odraslih žena u RH. Nakon pet godina dvije trećine ispitanica bile su u kategoriji starijih od 45 godina, što su godine u kojima žene imaju značajan nagli porast debljine. Za razliku od žena kod kojih je 45. godina svojevrsna prekretnica za debljinu, muškarci imaju stalan porast debljine s dobi i kod njih nije očekivano da ovaj petogodišnji pomak izazove izraženiji porast broja novo evidentirane debljine.

Prosječna godišnja stopa porasta prevalencije debljine u Hrvatskoj u razdoblju od 2003. do 2008., provedena na 3 286 ispitanika starijih od 18 godina, u muškaraca

je 10,60%, a u žena 11,08%. Navedeni podatci dodatno naglašavaju kako problem debljine zahtjeva hitnu i neodgodivu javnozdravstvenu intervenciju.

Metodom linearne regresije analiziran je utjecaj povećanja srednje vrijednosti ITM-a na očekivano trajanje života pri rođenju (OTŽ). U žena je utvrđena statistički visoko značajna veza između srednje vrijednosti ITM-a i OTŽ-a pri rođenju na razini regija ( $r^* = -0,949$ ,  $p=0,004$ ) sugerirajući da povećanje srednje vrijednosti ITM-a u žena pojedine regije dovodi do skraćenja OTŽ-a pri rođenju u žena te regije. I u muškaraca je nađena negativna povezanost srednje vrijednosti ITM-a i OTŽ-a pri rođenju na razini regija, ali ta povezanost nije statistički značajna ( $r = -0,324$ ,  $p=0,530$ ). Analiza ukazuje da povećanje srednje vrijednosti ITM-a od  $1,31\text{kg/m}^2$  u žena, odnosno  $1,41\text{kg/m}^2$  u muškaraca dovodi do skraćenja OTŽ-a pri rođenju za jednu godinu u žena, odnosno muškaraca. Debljina značajno utječe na skraćivanje OTŽ-a u žena i objašnjava čak 90% promjena u dugovječnosti žena u Hrvatskoj. O važnosti negativnog utjecaja debljine na OTŽ u nekoj populaciji govori i činjenica da bi to bio prvi negativni pomak u OTŽ-u u razvijenim zemljama od kada su državne administracije počele u 19. stoljeću voditi evidenciju o zdravstvenim pokazateljima.

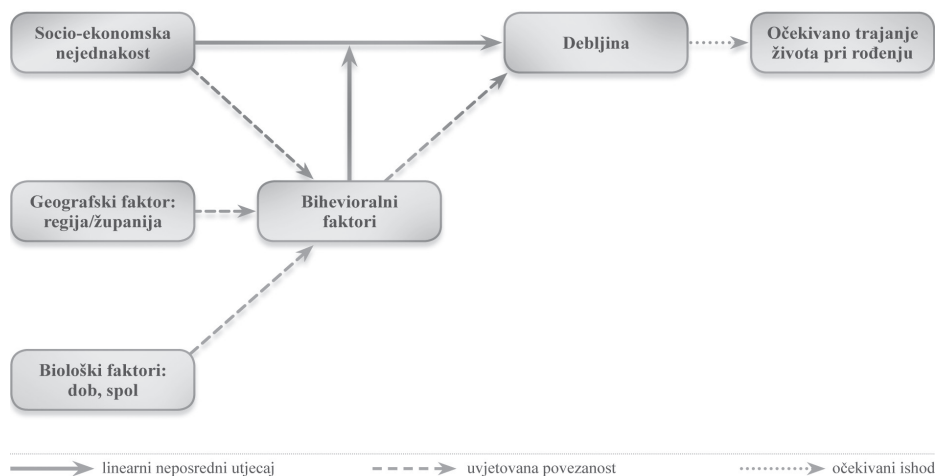
Nadalje, rezultati ovog istraživanja pokazuju da je i u muškaraca i u žena rizik za debljinu najveći u dobi od 45 do 54 godina, u ruralnoj sredini, među niže obrazovanim i osobama s nižim prihodima, sklonima prekomjernom pijenju i nepušačima. Najvažniji prehrambeni bihevioralni prediktor debljine je prekomjerni unos »skrivenih« masnoća životinjskog porijekla, mjereno učestalošću konzumiranja suhomesnatih proizvoda. Rezultati ukazuju da je debljina socijalno uvjetovana bolest u oba spola, značajno u žena, a u muškaraca nije dosegla značajnost. Pripadnici viših socijalnih kategorija u Hrvatskoj pod manjim su rizikom za razvoj debljine u odnosu na sve niže socijalne kategorije. Također, neki bihevioralni rizici debljine socijalno su uvjetovani, dok drugi nisu. Dok se udio osoba koje prekomjerno konzumiraju alkohol, kao i onih koji su redovito tjelesno aktivni u slobodno vrijeme ne razlikuje po socio-ekonomskim grupama, korištenje masnoća životinjskog porijekla i nedovoljni unos voća i povrća, negativno su povezani s pripadnošću višoj socio-ekonomskoj grupaciji. Konačno, konzumiranje suhomesnatih proizvoda značajno je učestalije u pripadnika srednjeg socio-ekonomskog statusa, dok pušenje ne pokazuje konzistentne rezultate. Dok visokoobrazovani muškarci s najvišim prihodima statistički značajno manje puše u odnosu na pripadnike druge dvije socijalne grupacije, žene pripadnice grupe visokoobrazovanih s najvišim prihodima statistički značajno više puše u odnosu na ostale žene u Hrvatskoj.

Starija dob, varijabla na koju nije moguće djelovati, ali na koju je moguće upozoravati naše pučanstvo, nosi povećani rizik za razvoj debljine. Prema rezultatima istraživanja, nađeno je da je najvažniji rizik za razvoj debljine starija

dob i učestala konzumacija suhomesnatih proizvoda. Riječ je o »skrivenim« masnoćama životinjskog porijekla na koje očito ljudi ne obraćaju pažnju. Za razliku od suhomesnatih proizvoda, korištenje životinjskih masti ili biljnog ulja uglavnom ne predstavlja ključni rizik za debljinu. Ovaj rezultat, iako ne sasvim očekivan, logičan je. Naše je stanovništvo kroz brojne medijske edukacije upoznato i upozoravano na problem unosa životinjskih masnoća pa ga ili zaista manje koriste ili daju »poželjan« odgovor. Međutim, suhomesnati proizvodi rizik su o kojem se nedovoljno govori, a bogati su i masnoćama i energijom.

## ZAKLJUČAK

HZA predstavlja polazište za novi pristup rješavanju problema debljine u Hrvatskoj. Istraživanje ukazuje kako je debljina vrlo značajan zdravstveni problem koji treba ozbiljno shvatiti. U Hrvatskoj je u 20,37% odraslog stanovništva prisutan problem debljine, što svrstava Hrvatsku u gornju trećinu zabilježenih prevalencija debelih odraslih osoba među razvijenim zemljama svijeta. Također, izneseni podaci ukazuju na obrazac povezanosti debljine i proučavanih rizika kao i njezin utjecaj na dugovječnost koji je shematski prikazan na Slici 1. Debljina je socio-ekonomski uvjetovana, baš kao i životne navike stanovništva Hrvatske. Također, na životne navike utječu i demografski prediktori debljine; dob, spol i teritorijalna određenost. Osim izravnog utjecaja socijalnih nejednakosti na razvoj debljine, na njezin razvoj značajno utječe i ponašanje, koje je opet socijalno određeno. Debljina, bolest *sui generis* i intermedijarni rizik za čitav spektar kroničnih nezaraznih bolesti koje opterećuju naše pučanstvo i zdravstvo u Hrvatskoj nosi značajan rizik za snižavanje OTŽ-a.



**Slika 1.** Shematski prikaz odnosa proučavanih obilježja, debljine i dugovječnosti u RH

**Zahvala:** Ova istraživanja su potpomognuta sredstvima projekata (voditelj: dr. sc. Silvije Vuletić, Profesor emeritus): Ministarstvo zdravstva RH, World Bank (Projekt IBRD 4513-0 HR) i Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta RH (Projekt: 108-1080135-0264).

## Literatura

- [1] Lawrence VJ, Kopelman PG. Medical consequences of obesity. *Clin Dermatol* 2004;22:296-302.
- [2] Rossner S. Obesity: the disease of the twenty first century. *Int J Obesity* 2002;26(Suppl 4):S2-4.
- [3] Gall LV. Managing obesity and diabetes. London: Science Press Ltd.; 2003.
- [4] World Health Organization. Global Health Observatory (GHO). Overweight. Dostupno s [http://www.who.int/gho/ncd/risk\\_factors/overweight\\_text/en/](http://www.who.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_text/en/). Pristupljeno 22. svibnja 2014.
- [5] World Health Organization. Reducing risks, promoting healthy life. Geneva: World Health Organization; 2002.
- [6] Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-55.
- [7] World Health Organization. The challenge of obesity – quick statistics. Dostupno s <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/data-and-statistics>. Pristupljeno 22. svibnja 2014. godine.
- [8] Turek S, Rudan I, Smolej Narančić N, Szivovicza L, Čubrilo-Turek M, Žerjavić-Hrabak V, et al. A large cross-sectional study of health attitudes, knowledge, behaviour and risks in the post-war Croatian population. *Coll Antropol* 2001;25:77-96.
- [9] Musić Milanović S, Ivičević-Uhernik A, Fišter K. Health behavior factors associated with obesity in the adult population in Croatia: results from the Croatian Adult Health Survey. *Coll Antropol* 2009;33(Suppl 1):S67-73.
- [10] Kern J, Strnad M, Čorić T, Vuletić S. Cardiovascular risk factors in Croatia: struggling to provide the evidence for developing policy recommendations. *BMJ* 2006;331:208-10.
- [11] Rust K, Rao JNK. Variance estimation for complex surveys using replication techniques. *Stat Methods Med Res* 1996;5:281-310.
- [12] Yeo D, Mantel H, Liu TP. Bootstrap variance estimation for the national population survey. Proceedings of the Survey Research Methods Section; Baltimore, USA. American Statistical Association 1999:778-83.
- [13] Beland Y, Bailie L, Page J. Statistics Canada, Croatian Ministry of Health and Central Bureau of Statistics: a joint effort in implementing the 2003 Croatian adult health survey. Proceedings of the American Statistical Association Meeting on survey research methods; Toronto, Canada. American Statistical Association 2004:175.

- [14] James PT, Leach R, Kalamara E, Shayeghi M. The worldwide obesity epidemic. *Obes Res* 2001(Suppl 4):S228-233.
- [15] Wadden TA, Brownell KD, Foster GD. Obesity: responding to the global epidemic. *J Consult Clin Psychol* 2002;70:510-25.

## **The Epidemiology of Obesity among Adults in Croatia**

### **Summary**

Obesity has become a major public health problem. Defined with a body mass index above 30.00 kg/m<sup>2</sup>, this disease is an important modifiable risk factor for the five main noncommunicable diseases (cardiovascular diseases, cancers, diabetes, respiratory diseases and mental disorders). Obesity has become an epidemic disease with more than 700 million people affected worldwide.

While the global and European prevalence, burden and distribution of obesity are well known and acknowledged, the research about the situation in Croatia is scarce and contradictory. The Croatian Adult Health Survey (CAHS) is the first study representative of the general population in Croatia done with the objective to estimate the burden of obesity in Croatia, describe the changes over a five-year period and study the connection between and predicative value of potentially preventable determinants of obesity.

The CAHS was conducted in two cycles, in 2003 and 2008. The first cycle in 2003 covered a planned representative sample of 10766 persons over the age of 18 from six Croatian regions. Answers and measurements were collected from 84.3% or 9070 respondents. During the second survey cycle in 2008, data from 3286 persons were collected.

The results of this study reveal that 20.37% of Croatian adults are obese, which classifies Croatia in the upper third part of the reported prevalence of obesity in developed countries. The results also suggest that obesity shortens life expectancy, the increase in mean body mass index value (1.31 kg/m<sup>2</sup> for women and 1.41 kg/m<sup>2</sup> for men) will shorten life expectancy at birth for one year.

Furthermore, the largest risk of obesity exists in the population in the age group 45-54, living in rural areas, with low level of education, low income and prone to excessive alcohol consumption and with no smoking habits. Obesity is a socially conditioned disease. Members of upper social classes in Croatia have lower risk of obesity compared to people in lower social classes.

Finally, age and frequent consumption of 'hidden' fats of animal origin are the most important predictors of obesity.

**Key words:** obesity; overweight; longevity; and prevalence; Croatia.

*Adresa za dopisivanje / Corresponding author:*

Katja Erjavec

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Šalata 3b, 10000 Zagreb, Hrvatska

e-mail: katja.erjavec@gmail.com

# THE ROLE OF GUT HORMONES IN THE CONTROL OF FOOD INTAKE AND THE PATHOPHYSIOLOGY OF OBESITY

## Short title: Gut Hormones and Food Intake

*Tim Vanuytsel, Eveline Deloose, Sofie Verschueren, Inge Depoortere, Jan Tack<sup>1</sup>*

<sup>1</sup>Translational Research Center for Gastrointestinal Disorders (TARGID),  
University of Leuven, Leuven, Belgium.

### Grant Support:

Funding was provided by a Methusalem grant from Leuven University to J. Tack and by the Research Foundation Flanders (Fonds Wetenschappelijk Onderzoek Vlaanderen, FWO) through doctoral (T. Vanuytsel and E. Deloose) fellowships.

### Summary

Obesity is one of the major healthcare problems of our western society, reaching epidemic proportions. Hormones released from the gastrointestinal tract, the first and main organ system where nutrients are processed, play an important role in sensations of hunger and satiety. Ghrelin is a key orexigenic signal. Indeed, exogenous administration of ghrelin induces food intake in both rodents and humans and endogenous ghrelin levels rise before a meal and decrease sharply postprandially. A negative correlation between plasma ghrelin concentration and body mass index has been demonstrated, potentially operating as a counter regulatory mechanism. In contrast, gut-derived cholecystokinin (CCK), PYY3-36 and glucagon-like peptide 1 (GLP-1) operate as satiety signals and decrease food intake. In addition to these anorexigenic hormones, satiation is also signaled to the brain through mechanoreceptors in the stomach, which are activated by distention during food intake. On the other hand, input from the gastro-intestinal tract in the interdigestive state is characterised by a cyclical secreto-motor

pattern, the migrating motor complex (MMC). The MMC is propagated through the enteric nervous system and the initiation of gastric phase III contractions is regulated by the peptide hormone motilin. In fasting healthy volunteers, we demonstrated that hunger ratings peaked during phase III contractions with gastric origin, but not with small intestinal origin, and correlated significantly with motilin plasma levels. The motilin agonist erythromycin induced a gastric phase III and a concurrent hunger peak. Intriguingly, the frequency of gastric of phase III contractions was reduced in obese patients and the association with hunger peaks was lost, potentially acting as a compensatory mechanism. In patients with unexplained loss of appetite, gastric phase III was absent. These data indicate that motilin-induced gastric phase III is a hunger signal in man and identify motilin as an orexigenic gut hormone.

**Key words:** Gastrointestinal hormones; Obesity; Ghrelin; PYY; GLP-1; Motilin; Migrating Motor Complex.

## INTRODUCTION

Obesity is one of the major healthcare problems of our western society reaching epidemic proportions. The International Obesity Taskforce analysis (2010) estimates that approximately 1.0 billion adults are currently overweight, and 475 million are obese [1]. Despite more than 25 years of research, few products have been marketed to treat obesity on a long-term basis. Hormones released from the gastrointestinal (GI) tract, the first and main organ system where nutrients are stored and processed, play an important role in sensations of hunger and satiety [2]. In addition, tension-sensitive mechanoreceptors are activated by the arrival of food in the stomach and relay their information via neural pathways to the hindbrain to induce sensations of satiation [3,4]. After food intake, hunger scores are expected to rise progressively with longer fasting, conceivably also modulated by signals from the gut [4]. On the other hand, input from the GI tract in the interdigestive state is characterised by a cyclical secreto-motor pattern, which is called the migrating motor complex (MMC) [5].

In our review, we will discuss ghrelin as an important orexigenic (i.e. leading to hunger and food intake) gut hormone and present data from our lab demonstrating a new role for the MMC as a hunger signal. In the second part we describe the evidence and potential therapeutic implications of two main anorexigenic, satiety-inducing hormones: Peptide YY (PYY) and Glucagon-like peptide 1 (GLP-1). Discussion of other gut hormones involved in food intake and satiety, such as cholecystokinin (CCK), neuropeptide Y (NPY), pancreatic

polypeptide (PP), oxyntomodulin and obestatin, is beyond the scope of the current review.

## OREXIGENIC SIGNALS FROM THE GASTROINTESTINAL TRACT

### Ghrelin

Ghrelin is a 28 amino acid peptide hormone, produced by endocrine X/A (rodent) or P/D1 (human) cells in the oxyntic mucosa of the gastric fundus. Production of ghrelin is also present in other parts of the GI tract, the pancreas and the brain, including the pituitary and the hypothalamus. Ghrelin plasma levels increase during fasting and decrease after food intake [6]. Foster-Schubert *et al.* demonstrated that proteins were more potent in suppressing ghrelin release than carbohydrates and lipids [7]. Moreover, a study using standardized meals after the ingestion of different macronutrients suggested that ghrelin levels 4h postprandially were dependent on the macronutrients ingested previously and determine the recurrence of hunger and subsequent meal size [8]. Ghrelin is present in two major forms: acyl ghrelin and desacyl ghrelin. Acyl ghrelin contains an octanoylated serine, a reaction catalyzed by the enzyme ghrelin O-acyltransferase (GOAT), whereas desacyl ghrelin, the major circulating form of ghrelin, lacks the octanoyl acid. Since desacyl ghrelin does not bind to the ghrelin receptor, it was initially thought that only the octanoylated form of ghrelin was able to exert a physiological effect. More recent studies support the hypothesis that also desacyl ghrelin may have a function in cell proliferation and insulin release, while the effects on food intake and motility remain controversial [9,10].

Ghrelin binds to the growth hormone secretagogue receptor (GHS-R) which is expressed in the brain, stomach, intestine and other peripheral tissues [11]. Three hypotheses involving the mechanism of action of ghrelin have been proposed. The first one suggests that ghrelin is secreted into the bloodstream and can cross the blood brain barrier to bind to its receptor in the hypothalamus. Another hypothesis is that the vagal nerve signals ghrelin effects to the brain, as vagotomized rats or patients show an abolished ghrelin-induced food intake [12,13]. Finally, ghrelin locally produced in the hypothalamus may directly affect nearby nuclei. However, it is unlikely that central ghrelin plays an important role in the regulation of food intake since little or no authentic ghrelin is found in the CNS of rodents and neurons expressing the ghrelin receptor are not innervated by nerve terminals that contain detectable ghrelin [14]. Neurons in the arcuate nucleus that express neuropeptide Y (NPY) and Agouti-related peptide (AgRP) are involved in the regulation of the mechanism of action of

ghrelin since antibodies and antagonists of these peptides abolished ghrelin-induced feeding behavior [15]. These neurons are also activated by increases in endogenous ghrelin during fasting [16]. Besides the hypothalamus, other brain sites implicated in reward and motivation, including the ventral tegmental area, amygdala and hippocampus, have been reported to express the ghrelin receptor [17].

Ghrelin has been identified as a key hunger signal. In humans, the preprandial increase in ghrelin levels has been correlated to hunger scores in healthy subjects and infusion of ghrelin causes food intake in both healthy and obese subjects [18, 19]. Similar effects on food intake were found in rodents. In rats, food intake and body weight increased after intracerebral injection of ghrelin [15]. Moreover, chronic peripheral administration of ghrelin in rodents induced adiposity and increased body weight by reducing fat utilization [20]. Antagonizing the ghrelin receptor blocked the effect of ghrelin on food intake [21]. Nevertheless, food intake and body weight in ghrelin and ghrelin receptor knockout mice did not differ from wildtype mice [22,23]. This indicates that either ghrelin is not involved in maintenance of energy homeostasis or, more likely, that compensatory mechanisms are involved due to the redundancy in pathways that regulate food intake. The effects of desacyl ghrelin on food intake are contradictory [24]. Finally, besides a hunger and an adiposity signal, ghrelin also functions as a reward signal, involved in hedonic feeding behavior [25].

Plasma ghrelin levels correlate inversely with body mass index (BMI) [26], the only exceptions being patients with Prader-Willi syndrome, who are characterized by hyperghrelinemia which may contribute to the pathogenesis of hyperphagia and obesity in these patients [27]. The lower ghrelin levels in obese patients probably function as a counteracting regulatory mechanism to prevent excessive food intake. Interestingly, ghrelin levels will rise again after weight reduction, increasing hunger ratings and potentially contributing in the fluctuating weight evolution and limited durability of diet-induced weight loss in many patients [28]. Several groups have demonstrated lower ghrelin levels after gastric bypass surgery [28-31], attributed to reduced exposure of the oxyntic mucosa to nutrients. The lower ghrelin levels have been implicated in weight loss after bariatric surgery, apart from the malabsorptive and restrictive effects of gastric bypass. However, other groups have reported elevated [32-35] or unchanged [36] ghrelin levels after bypass surgery.

Since ghrelin serves as a hunger and adiposity signal and decreased ghrelin levels may have a role in weight loss after bariatric surgery, blocking ghrelin signaling represents an attractive target in the pharmacological treatment of obesity. Although ghrelin levels are low in obese individuals, blocking ghrelin signaling still reduces weight in animal models of diet-induced obesity, indica-

ting that enough ghrelin tonus is still present [37]. Several compounds aiming to block the orexigenic effects of ghrelin, e.g. ghrelin vaccines, GOAT inhibitors, RNA spiegelmers, receptor antagonists and inverse agonists, are under evaluation [37]. However, the overall majority of the molecules is still in the preclinical phase and phase III data are still entirely lacking.

### **The Migrating Motor Complex and Motilin**

Feelings of hunger have long been associated with contractions of the empty stomach. One century ago, Cannon & Washburn described powerful contractions of the empty stomach and showed that they were invariably correlated with hunger pangs that were also perceived as rumbling in the epigastric region [38]. They suggested that the hunger sensation resulted from these contractions. These 'hunger contractions' could later be identified as phase III contractions, part of the MMC. The MMC is a cyclic recurring motility pattern in the stomach and small bowel during fasting. It is interrupted by feeding and is present in the gastrointestinal tract of many species, including man<sup>5</sup>. In 1969 Szurszewski studied the contractions during the fasting state in dogs by means of electrodes implanted in the small bowel. He found that the contraction pattern migrated caudally over the entire length of the small bowel with a velocity ranging from 3.5 to 6.2 cm/min in the proximal small bowel and 1.2 to 1.9 cm/min in the distal part of the small bowel [39]. Further work by Code *et al.* divided the complex into 4 phases [40]. Phase I is the quiescent phase with no contractions, phase II is characterized by random contractions, phase III has a sudden onset and ending with a burst of contractions with maximal amplitude and duration and phase IV is the rapid decrease of contractions. The interdigestive myoelectric complex is a recurrent event that moves from the stomach to the terminal ileum, at an interval of 1.5 to 2 hours. Distension of the stomach interrupts MMC activity in the stomach and the upper part of the small bowel, while the presence of fluid and nutrients in the small bowel interrupts MMC activity over the entire small bowel. In rats and mice it is more difficult to clearly distinguish the 3 phases, so they are called phase I-like and phase III-like contractions, which occur every 12-15 min<sup>5</sup>. The MMC in humans resembles that of dogs, the duration of the cycle is approximately 130 minutes and feeding interrupts the complex. Spontaneous phase III contractions start mostly in the stomach (71%) but can also be initiated in the proximal small intestine (29%) and migrate towards the proximal ileum [41,42].

The immediate physiological role of the phase III contractions is believed to provide a pulsatile flow to clear the stomach and small intestines of secretions, debris, and microbes during fasting and preparing the stomach to receive a next

meal. The MMC is propagated through the enteric nervous system and there is good evidence that the initiation of the phase III contractions is regulated by gut hormones such as somatostatin and motilin [5]. Indeed, plasma motilin concentrations fluctuate during the interdigestive state and peak directly before the occurrence of phase III contractions in the stomach or upper duodenum [43,44]. Immunoneutralization of circulating motilin suppresses these activity fronts while exogenous administration of motilin initiates premature phase III contractions in the stomach [42]. We recently described that administration of motilin in individuals with an empty stomach induced phase III contractions and associated hunger pangs [45,46]. Interestingly, antral contractions of a similar amplitude induced by a cholinesterase inhibitor are not associated with hunger, indicating that hunger sensations require a typical phase III pattern or motilin receptor stimulation. Whether it is the rise in motilin plasma levels or gastric phase III contractions themselves that trigger the sensation of hunger pangs still remains to be properly investigated. In another study, we confirmed that only phase III contractions with gastric origin, and not with duodenal origin, are associated with hunger peaks [47]. Moreover, in obese patients significantly more phase III contractions had a duodenal origin, associated with lower hunger peaks. Together these data suggest that a shift in the origin of the phase III contractions may represent a counter-regulatory mechanism in obese patients, rather than a primary event in its pathogenesis. Motilin levels in obese patients before and after gastric bypass surgery are currently under investigation in our lab. If further data confirm motilin as an important hunger signal in man, motilin antagonists, may represent a novel treatment option to tackle obesity.

## **ANOREXIGENIC SIGNALS FROM THE GASTROINTESTINAL TRACT**

### **Peptide YY (PYY)**

PYY is a peptide hormone secreted from endocrine L-cells in the gut mucosa, most prominently present in the ileum and the colon, and released into the circulation after ingestion of food [48]. Full length PYY, or PYY1-36, contains 36 amino acids. Cleavage of the N-terminal tyrosine-proline residues by dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) results in the formation of PYY3-36, which is the most abundant form in the circulation [49]. In the fasted state, the plasma concentration of PYY is approximately 40 pM. Upon food intake, PYY levels increase up to 120 pM within 30 minutes and remain elevated for up to 6h [50,51]. The levels are influenced by the caloric content and the macronutrient composition of the meal. The rapid increase in PYY levels within minutes after food intake even before nutrients arrive in the small intestine suggests neural regulation of PYY

secretion. PYY release can also be triggered by vagal stimulation, ileal distension, fatty acid infusion into the ileum and other hormones, such as CCK [52-55].

There is good evidence that PYY is involved in the regulation of food intake. Intraperitoneal and intravenous injection of PYY3-36 caused a reduction in food intake in both fasted and freely fed rats and mice [56-60], although it could not be reproduced by other groups [61]. The outcome after central administration of PYY depends on the location of injection. Injection of PYY into the paraventricular nucleus leads to an increase in food intake, whereas food intake is inhibited when PYY is injected into the arcuate nucleus [56,62]. A decreased cumulative food intake has been observed in diabetic and obese rodent models, accompanied by weight loss, after chronic administration of PYY3-36 [63]. In man, appetite and food intake markedly decreased after intravenous administration of PYY3-36 in a dose-dependent manner [51]. PYY3-36 induced nausea and abdominal discomfort at higher doses, which was not the case for PYY1-36, suggesting that the therapeutic window of PYY3-36 is narrow.

Subjects with anorexia nervosa are characterized by an exaggerated postprandial release of PYY64, while obese subjects display reduced PYY levels in both fasting and postprandial state [65,66]. In contrast, Pfluger *et al.* observed higher fasting PYY levels in anorectic subjects compared to lean and obese subjects, but found no differences between obese and lean volunteers [67]. Batterham *et al.* found that in both lean and obese subjects, PYY infusion resulted in a reduction in caloric intake by 30% [65]. However, Gantz and colleagues evaluated intranasal administration of several doses PYY3-36 before each meal for 12 weeks in 133 obese patients in combination with a hypocaloric diet and found no beneficial effect on weight loss of the treatment [68].

### **Glucagon-like peptide 1 (GLP-1)**

Food intake stimulates intestinal L-cells to produce GLP-1. In the brain and gut, proglucagon is processed to oxyntomodulin, GLP-1 and GLP-2 while in the pancreas it is processed to glucagon. Mixed meals appear to be the most potent stimulus for GLP-1 secretion. GLP-1 secretion is stimulated by neural signals, endocrine factors and direct contact of nutrients with L-cells [69]. The peptide is rapidly degraded by the enzyme DPP-4, thereby shortening its half-life substantially. This suggests that GLP-1 acts rather locally than in an endocrine manner [70]. GLP1 is best known for the incretin effect, as it enhances glucose-stimulated insulin secretion from pancreatic  $\beta$ -cells after oral glucose ingestion [71]. GLP-1 also delays gastric emptying of solid as well as liquid meals, which also contributes to lowering postprandial blood glucose levels [72,73]. Experiments in rats revealed that vagal pathways and the central nervous system contribute to the inhibitory effect of GLP-1 on gastric emptying [74].

In rats on a restricted diet, GLP-1 treatment suppressed food and water intake, but the effect was only pronounced when GLP-1 was administered centrally and not peripherally [75]. Moreover, attenuated food intake was blocked by pretreatment with a GLP-1 antagonist [76]. In humans, GLP-1 infusion reduced hunger scores and decreased food consumption in both healthy and obese subjects [77-80]. A 5 day subcutaneous treatment with recombinant GLP-1 resulted in weight loss in 19 obese patients [81].

Chronic treatment with GLP-1 analogues has been evaluated for the treatment of obesity. Long-term treatment with GLP-1 agonists, resistant to degradation by DPP-4, have resulted in weight loss in diabetic and obese subjects [82-87]. In the largest phase 2 study to date, Astrup *et al.* investigated the effect of 20 weeks treatment with four doses of liraglutide (1.2, 1.8, 2.4 and 3.0 mg subcutaneously once daily) in a double-blind placebo-controlled randomized trial in 564 obese patients (BMI 30-40 kg/m<sup>2</sup>) [87]. Mean weight loss after 20 weeks was 4.8, 5.5, 6.3 and 7.2 with increasing doses of liraglutide compared to 2.8 kg with placebo. After 2 years, patients allocated to the 2.4 and 3.0 mg group (pooled) lost 5.3 kg on average and 7.8 kg in those completing the whole treatment period [87]. Patients treated with liraglutide more often experienced side effects of nausea and vomiting compared to placebo. However, most of these adverse effects were mild to moderate and transient. In a follow-up study, the presence of nausea and vomiting were associated with additional weight loss of 2.9kg, suggesting that part of the weight loss with liraglutide is attributable to its side effects [88]. Large phase 3 studies in obese non-diabetic patients with specific attention for side effects are eagerly awaited.

An alternative strategy would be to increase the endogenous circulating GLP-1 by inhibiting the degrading enzyme DPP-4. But in contrast to GLP-1 agonists, DPP-4 inhibitors have not shown to induce a substantial loss of weight, as shown in a meta-analysis by Amori *et al.* [89]. In comparison to the pharmacological doses used with GLP-1 mimetics, the increase in endogenous GLP-1 levels after DPP-4 administration is not substantial enough to affect food intake.

## CONCLUSION AND FUTURE PERSPECTIVES

The obesity epidemic represents one of the major challenges for the medical field in the coming decades. Despite intensive research, few medical treatments are available with only limited efficacy. Recently, research on the role of motility and endocrine signals from the gastrointestinal tract in the control of food intake has intensified. At this moment, GLP-1 mimetics seem most promising to find their way into clinical practice as satiety-inducing drugs resulting in weight reduction in obese patients. Other compounds, e.g. PYY-analogues and

blockers of ghrelin signalling, are under development but preliminary results are rather disappointing. Primetime of a pharmacological analogue of gastric bypass surgery, still the most effective mode of weight loss, has not arrived yet. In order to achieve this goal, more data on the individual orexigenic and anorexigenic signals from the gastrointestinal tract are warranted and most likely should be tackled in combination to result in substantial and sustainable weight loss.

## References

- [1] International Obesity Task Force. Obesity, the Global Epidemic. <http://www.iaso.org/iotf/obesity/obesitytheglobalepidemic> accessed on December 1<sup>st</sup>, 2013.
- [2] Farre R, Tack J. Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. *Am J Gastroenterol* 2013;108:698-706.
- [3] Janssen P, Verschueren S, Ly HG, et al. Intragastric pressure during food intake: a physiological and minimally invasive method to assess gastric accommodation. *Neurogastroenterol Motil* 2011;23:316-22, e153-4.
- [4] Janssen P, Vanden Berghe P, Verschueren S, et al. Review article: the role of gastric motility in the control of food intake. *Aliment Pharmacol Ther* 2011;33:880-94.
- [5] Deloosse E, Janssen P, Depoortere I, et al. The migrating motor complex: control mechanisms and its role in health and disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2012;9:271-85.
- [6] Cummings DE, Purnell JQ, Frayo RS, et al. A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes* 2001;50:1714-9.
- [7] Foster-Schubert KE, Overduin J, Prudom CE, et al. Acyl and total ghrelin are suppressed strongly by ingested proteins, weakly by lipids, and biphasically by carbohydrates. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1971-9.
- [8] Erdmann J, Topsch R, Lippl F, et al. Postprandial response of plasma ghrelin levels to various test meals in relation to food intake, plasma insulin, and glucose. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3048-54.
- [9] Cassoni P, Ghe C, Marrocco T, et al. Expression of ghrelin and biological activity of specific receptors for ghrelin and des-acyl ghrelin in human prostate neoplasms and related cell lines. *Eur J Endocrinol* 2004;150:173-84.
- [10] Gauna C, Kiewiet RM, Janssen JA, et al. Unacylated ghrelin acts as a potent insulin secretagogue in glucose-stimulated conditions. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2007;293:E697-704.
- [11] Gnanapavan S, Kola B, Bustin SA, et al. The tissue distribution of the mRNA of ghrelin and subtypes of its receptor, GHS-R, in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2988.

- [12] Date Y, Murakami N, Toshinai K, et al. The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology* 2002;123:1120-8.
- [13] le Roux CW, Neary NM, Halsey TJ, et al. Ghrelin does not stimulate food intake in patients with surgical procedures involving vagotomy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4521-4.
- [14] Furness JB, Hunne B, Matsuda N, et al. Investigation of the presence of ghrelin in the central nervous system of the rat and mouse. *Neuroscience* 2011;193:1-9.
- [15] Nakazato M, Murakami N, Date Y, et al. A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature* 2001;409:194-8.
- [16] Verhulst PJ, Janssen S, Tack J, et al. Role of the AMP-activated protein kinase (AMPK) signaling pathway in the orexigenic effects of endogenous ghrelin. *Regul Pept* 2012;173:27-35.
- [17] Zigman JM, Jones JE, Lee CE, et al. Expression of ghrelin receptor mRNA in the rat and the mouse brain. *J Comp Neurol* 2006;494:528-48.
- [18] Langlois F, Langlois MF, Carpentier AC, et al. Ghrelin levels are associated with hunger as measured by the Three-Factor Eating Questionnaire in healthy young adults. *Physiol Behav* 2011;104:373-7.
- [19] Druce MR, Wren AM, Park AJ, et al. Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *Int J Obes (Lond)* 2005;29:1130-6.
- [20] Tschop M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. *Nature* 2000;407:908-13.
- [21] Asakawa A, Inui A, Kaga T, et al. Antagonism of ghrelin receptor reduces food intake and body weight gain in mice. *Gut* 2003;52:947-52.
- [22] Sun Y, Wang P, Zheng H, et al. Ghrelin stimulation of growth hormone release and appetite is mediated through the growth hormone secretagogue receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:4679-84.
- [23] De Smet B, Depoortere I, Moechars D, et al. Energy homeostasis and gastric emptying in ghrelin knockout mice. *J Pharmacol Exp Ther* 2006;316:431-9.
- [24] Inhoff T, Wiedenmann B, Klapp BF, et al. Is desacyl ghrelin a modulator of food intake? *Peptides* 2009;30:991-4.
- [25] Malik S, McGlone F, Bedrossian D, et al. Ghrelin modulates brain activity in areas that control appetitive behavior. *Cell Metab* 2008;7:400-9.
- [26] Nagaya N, Uematsu M, Kojima M, et al. Elevated circulating level of ghrelin in cachexia associated with chronic heart failure: relationships between ghrelin and anabolic/catabolic factors. *Circulation* 2001;104:2034-8.
- [27] Cummings DE, Clement K, Purnell JQ, et al. Elevated plasma ghrelin levels in Prader Willi syndrome. *Nat Med* 2002;8:643-4.
- [28] Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, et al. Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;346:1623-30.

- [29] Tritos NA, Mun E, Bertkau A, et al. Serum ghrelin levels in response to glucose load in obese subjects post-gastric bypass surgery. *Obes Res* 2003;11:919-24.
- [30] Leonetti F, Silecchia G, Iacobellis G, et al. Different plasma ghrelin levels after laparoscopic gastric bypass and adjustable gastric banding in morbid obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:4227-31.
- [31] Geloneze B, Tambascia MA, Pilla VF, et al. Ghrelin: a gut-brain hormone: effect of gastric bypass surgery. *Obes Surg* 2003;13:17-22.
- [32] Yang J, Feng X, Zhong S, et al. Gastric bypass surgery may improve beta cell apoptosis with ghrelin overexpression in patients with BMI  $\geq 32.5$  kg/m<sup>2</sup>. *Obes Surg* 2014;24:561-71.
- [33] Faraj M, Havel PJ, Phelis S, et al. Plasma acylation-stimulating protein, adiponectin, leptin, and ghrelin before and after weight loss induced by gastric bypass surgery in morbidly obese subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:1594-602.
- [34] Holdstock C, Engstrom BE, Ohrvall M, et al. Ghrelin and adipose tissue regulatory peptides: effect of gastric bypass surgery in obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:3177-83.
- [35] Engstrom BE, Ohrvall M, Sundbom M, et al. Meal suppression of circulating ghrelin is normalized in obese individuals following gastric bypass surgery. *Int J Obes (Lond)* 2007;31:476-80.
- [36] Stoeckli R, Chanda R, Langer I, et al. Changes of body weight and plasma ghrelin levels after gastric banding and gastric bypass. *Obes Res* 2004;12:346-50.
- [37] Depoortere I. Targeting the ghrelin receptor to regulate food intake. *Regul Pept* 2009;156:13-23.
- [38] Cannon W, Washburn A. An explanation of hunger. *Am J Physiol* 1912;29:441-54.
- [39] Szurszewski JH. A migrating electric complex of canine small intestine. *Am J Physiol* 1969;217:1757-63.
- [40] Code CF, Marlett JA. The interdigestive myo-electric complex of the stomach and small bowel of dogs. *J Physiol* 1975;246:289-309.
- [41] Dooley CP, Di Lorenzo C, Valenzuela JE. Variability of migrating motor complex in humans. *Dig Dis Sci* 1992;37:723-8.
- [42] Vantrappen G, Janssens J, Peeters TL, et al. Motilin and the interdigestive migrating motor complex in man. *Dig Dis Sci* 1979;24:497-500.
- [43] Peeters TL, Vantrappen G, Janssens J. Fasting plasma motilin levels are related to the interdigestive motility complex. *Gastroenterology* 1980;79:716-9.
- [44] Lee KY, Chang TM, Chey WY. Effect of rabbit antimotilin serum on myoelectric activity and plasma motilin concentration in fasting dog. *Am J Physiol* 1983;245:G547-53.
- [45] Scarpellini E, Vos R, Nicolai H, et al. Role of Upper Gastrointestinal Motility Stimulation in the Occurrence of Hunger Peaks. *Gastroenterology* 2009;136 (Suppl 1):A330.

- [46] Deloosse E, Janssen P, Van Oudenhove L, et al. Associations Between Gastric Phase 3 Contractions, Hunger Peaks and Voluntary Meal Intake in Healthy Volunteers. *Gastroenterology* 2012;142 (Suppl 1):S294.
- [47] Deloosse E, Janssen P, Lannoo M, et al. Origin of Phase 3 of the Migrating Motor Complex Differs Between Lean and Obese Subjects. *Gastroenterology* 2012;142 (Suppl 1):S56.
- [48] le Roux CW, Bloom SR. Peptide YY, appetite and food intake. *Proc Nutr Soc* 2005;64:213-6.
- [49] Mentlein R, Dahms P, Grandt D, et al. Proteolytic processing of neuropeptide Y and peptide YY by dipeptidyl peptidase IV. *Regul Pept* 1993;49:133-44.
- [50] Greeley GH, Jr., Jeng YJ, Gomez G, et al. Evidence for regulation of peptide-YY release by the proximal gut. *Endocrinology* 1989;124:1438-43.
- [51] Degen L, Oesch S, Casanova M, et al. Effect of peptide YY3-36 on food intake in humans. *Gastroenterology* 2005;129:1430-6.
- [52] Rudnicki M, Rigel DF, McFadden DW. Vagal cooling blocks circulating neuropeptide Y (NPY), peptide YY (PYY), and pancreatic polypeptide (PP) release. *J Surg Res* 1991;51:40-5.
- [53] Pappas TN, Debas HT, Chang AM, et al. Peptide YY release by fatty acids is sufficient to inhibit gastric emptying in dogs. *Gastroenterology* 1986;91:1386-9.
- [54] Brennan IM, Little TJ, Feltrin KL, et al. Dose-dependent effects of cholecystokinin-8 on antropyloroduodenal motility, gastrointestinal hormones, appetite, and energy intake in healthy men. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;295:E1487-94.
- [55] Pironi L, Stanghellini V, Miglioli M, et al. Fat-induced ileal brake in humans: a dose-dependent phenomenon correlated to the plasma levels of peptide YY. *Gastroenterology* 1993;105:733-9.
- [56] Batterham RL, Cowley MA, Small CJ, et al. Gut hormone PYY(3-36) physiologically inhibits food intake. *Nature* 2002;418:650-4.
- [57] Abbott CR, Monteiro M, Small CJ, et al. The inhibitory effects of peripheral administration of peptide YY(3-36) and glucagon-like peptide-1 on food intake are attenuated by ablation of the vagal-brainstem-hypothalamic pathway. *Brain Res* 2005;1044:127-31.
- [58] Challis BG, Pinnock SB, Coll AP, et al. Acute effects of PYY3-36 on food intake and hypothalamic neuropeptide expression in the mouse. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:915-9.
- [59] Scott V, Kimura N, Stark JA, et al. Intravenous peptide YY3-36 and Y2 receptor antagonism in the rat: effects on feeding behaviour. *J Neuroendocrinol* 2005;17:452-7.
- [60] Chelikani PK, Haver AC, Reidelberger RD. Intravenous infusion of peptide YY(3-36) potently inhibits food intake in rats. *Endocrinology* 2005;146:879-88.

- [61] Tschop M, Castañeda TR, Joost HG, et al. Does gut hormone PYY3–36 decrease food intake in rodents? *Nature* 2004;430:156.
- [62] Stanley BG, Daniel DR, Chin AS, et al. Paraventricular nucleus injections of peptide YY and neuropeptide Y preferentially enhance carbohydrate ingestion. *Peptides* 1985;6:1205-11.
- [63] Pittner RA, Moore CX, Bhavsar SP, et al. Effects of PYY[3-36] in rodent models of diabetes and obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28:963-71.
- [64] Misra M, Miller KK, Tsai P, et al. Elevated peptide YY levels in adolescent girls with anorexia nervosa. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:1027-33.
- [65] Batterham RL, Cohen MA, Ellis SM, et al. Inhibition of food intake in obese subjects by peptide YY3-36. *N Engl J Med* 2003;349:941-8.
- [66] le Roux CW, Batterham RL, Aylwin SJ, et al. Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology* 2006;147:3-8.
- [67] Pfluger PT, Kampe J, Castaneda TR, et al. Effect of human body weight changes on circulating levels of peptide YY and peptide YY3-36. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:583-8.
- [68] Gantz I, Erondur N, Mallick M, et al. Efficacy and safety of intranasal peptide YY3-36 for weight reduction in obese adults. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1754-7.
- [69] Brubaker PL, Anini Y. Direct and indirect mechanisms regulating secretion of glucagon-like peptide-1 and glucagon-like peptide-2. *Can J Physiol Pharmacol* 2003;81:1005-12.
- [70] Deacon CF. Circulation and degradation of GIP and GLP-1. *Horm Metab Res* 2004;36:761-5.
- [71] Holst JJ. The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 2007;87:1409-39.
- [72] Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE, et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993;38:665-73.
- [73] Linnebjerg H, Park S, Kothare PA, et al. Effect of exenatide on gastric emptying and relationship to postprandial glycemia in type 2 diabetes. *Regul Pept* 2008;151:123-9.
- [74] Imeryuz N, Yegen BC, Bozkurt A, et al. Glucagon-like peptide-1 inhibits gastric emptying via vagal afferent-mediated central mechanisms. *Am J Physiol* 1997;273:G920-7.
- [75] Tang-Christensen M, Larsen PJ, Goke R, et al. Central administration of GLP-1-(7-36) amide inhibits food and water intake in rats. *Am J Physiol* 1996;271:R848-56.
- [76] Turton MD, O'Shea D, Gunn I, et al. A role for glucagon-like peptide-1 in the central regulation of feeding. *Nature* 1996;379:69-72.
- [77] Naslund E, Gutniak M, Skogar S, et al. Glucagon-like peptide 1 increases the period of postprandial satiety and slows gastric emptying in obese men. *Am J Clin Nutr* 1998;68:525-30.

- [78] Naslund E, Barkeling B, King N, et al. Energy intake and appetite are suppressed by glucagon-like peptide-1 (GLP-1) in obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1999;23:304-11.
- [79] Flint A, Raben A, Astrup A, et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998;101:515-20.
- [80] Flint A, Raben A, Ersboll AK, et al. The effect of physiological levels of glucagon-like peptide-1 on appetite, gastric emptying, energy and substrate metabolism in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:781-92.
- [81] Naslund E, King N, Mansten S, et al. Prandial subcutaneous injections of glucagon-like peptide-1 cause weight loss in obese human subjects. *Br J Nutr* 2004;91:439-46.
- [82] DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005;28:1092-100.
- [83] Buse JB, Henry RR, Han J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004;27:2628-35.
- [84] Riddle MC, Henry RR, Poon TH, et al. Exenatide elicits sustained glycaemic control and progressive reduction of body weight in patients with type 2 diabetes inadequately controlled by sulphonylureas with or without metformin. *Diabetes Metab Res Rev* 2006;22:483-91.
- [85] Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J, et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005;28:1083-91.
- [86] Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008;24:275-86.
- [87] Astrup A, Rossner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009;374:1606-16.
- [88] Lean ME, Carraro R, Finer N, et al. Tolerability of nausea and vomiting and associations with weight loss in a randomized trial of liraglutide in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond)* 2014;38:689-97.
- [89] Amori RE, Lau J, Pittas AG. Efficacy and safety of incretin therapy in type 2 diabetes: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2007;298:194-206.

## **Uloga crijevnih hormona u kontroli unosa hrane i patofiziologiji debljine**

### **Sažetak**

Debljina je jedan od vodećih zdravstvenih problema zapadnog društva koji prima epidemijske razmjere. Hormoni koji se otpuštaju u gastrointestinalnom traktu, organskom sustavu u kojem započinje probava hrane i u kojem se odvijaju ključni procesi vezani uz iskorištavanje nutrijenata, igraju važnu ulogu u nastanku osjećaja gladi i sitosti. Ghrelin je glavni oreksigeni signal. Egzogeni ghrelin potiče unos hrane u glodavaca i u ljudi, a razina endogenog ghrelina raste prije obroka te naglo pada nakon obroka. Uočena je negativna korelacija između koncentracije ghrelina u plazmi i indeksa tjelesne mase, što predstavlja mogući kontraregulacijski mehanizam. Suprotno navedenom, drugi crijevni hormoni primjerice kolekistokinin (CCK), PYY3-36 i glukagon sličan peptid 1 (GLP-1) djeluju kao signali sitosti te smanjuju unos hrane. Osim anoreksigenih hormona, signale sitosti u mozak odašilju i mehanoreceptori u stijenci želuca koji se aktiviraju distenzijom želuca tijekom unosa hrane. S druge strane, u gastrointestinalnom traktu u periodu između obroka nastaje ciklički sekrecijsko-motorni uzorak nazvan migracijski motorni kompleks (MMC). MMC se provodi enteričkim živčanim sustavom, a peptidni hormon motilin regulira pokretanje faze III želučanih kontrakcija. U zdravih volontera za vrijeme gladovanja, utvrdili smo da je glad bila najviše izražena tijekom kontrakcija faze III nastalih u želucu, no ne i onih nastalih u tankom crijevu te da je značajno korelirala s razinom motilina u plazmi. Agonist motilina, eritomicin, potaknuo je želučanu fazu III i istovremeno snažnu glad. Zanimljivo, učestalost želučanih kontrakcija faze III u debelih pacijenata je bila manja, a povezanost s najvećim stupnjem gladi je izostala, što predstavlja mogući kompenzacijski mehanizam. U pacijenata s neobjašnjenim gubitkom apetita, želučana faza III je bila odsutna. Ovi podaci ukazuju da motilinom potaknuta želučana faza III predstavlja signal gladi u ljudi i određuju motilin kao oreksigeni hormon.

**Ključne riječi:** gastrointestinalni hormoni; debljina, ghrelin; PYY; GLP-1; motilin; migrirajući motorni kompleks.

*Adresa za dopisivanje / Corresponding author:*

Tim Vanuytsel, MD

Division of Gastroenterology; Leuven University Hospital

Herestraat 49; 3000 Leuven, Belgium

Tel.: +32 16 34 42 25; Fax: +32 16 34 44 19

Email: tim.vanuytsel@med.kuleuven.be



## ULOGA CRIJEVNE MIKROBIOTE U PATOFIZIOLOGIJI PRETILOSTI

*Željko Krznarić*

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Klinički bolnički centar Zagreb,  
Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, Hrvatska

### Sažetak

Iako uloga crijevne mikrobiote nije potpuno razjašnjena, rezultati brojnih istraživanja upućuju na povezanost mikroorganizama ljudskog crijeva i razvoja pretilosti. Sastav crijevnih bakterija razlikuje se u pretilih i mršavih, i kod ljudi i kod životinja, a mogu ga mijenjati različiti čimbenici. U ovom članku iznijet ćemo nekoliko potencijalnih mehanizama kojima promjena sastava crijevnih bakterija dovodi do pretilosti. S obzirom na povezanost crijevne mikrobiote i pretilosti, crijevne su bakterije postale potencijalni terapijski cilj u liječenju pretilosti. Najveći broj istraživanja usmjeren je na ulogu prebiotika i probiotika u manipulaciji sastavom crijevnih bakterija, dok novija istraživanja sve više ističu učinak različitih dijeta i tjelesne aktivnosti na sastav crijevne mikrobiote. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja koja će razjasniti međudjelovanja spomenutih čimbenika, crijevne mikrobiote i metabolizma domaćina.

**Ključne riječi:** crijevna mikrobiota; pretilost; prebiotici; probiotici.

### UVOD

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije u svijetu od posljedica prekomjerne tjelesne težine i pretilosti umre na godinu 2,8 milijuna ljudi. Poznato je da su prekomjerna tjelesna težina i pretilost čimbenik rizika od razvoja niza kroničnih bolesti kao što su koronarna bolest, ishemijski moždani udar i šećerna bolest tipa 2. Novija istraživanja pokazuju da mikroorganizmi

prisutni u probavnom traktu imaju važnu ulogu u apsorpciji hranjivih tvari, održavanju energetske ravnoteže, a samim time pridonose razvoju pretilosti i metaboličkih poremećaja.

### **Crijevna mikrobiota i pretilost**

Probavni trakt čovjeka nastanjen je s više od 1000 različitih vrsta bakterija. [1] U jejunumu se nalazi oko  $10^4$  mikroorganizama, pretežito gram-negativnih aeroba, dok taj broj raste sve do  $10^{12}$  CFU/g u kolonu, gdje se uglavnom radi o anaerobima. S obzirom na to da je većina tih mikroorganizama teško „uzgojiva“ na klasičnim podlogama, danas se rabe brojne napredne tehnologije koje uključuju izravnu analizu gena. Molekularne tehnike dovele su do spoznaja da mikroorganizmi, prisutni u probavnom traktu, pripadaju gram-pozitivnim koljenima *Firmicutes* i *Acinetobacteria* i gram-negativnom koljenu *Bacteroidates*. Istraživanja na animalnim modelima prva su dokazala da je pretilost povezana s različitim sastavom crijevne mikroflore, odnosno da crijevna mikroflora pretilih miševa sadržava manji udio bakterija iz razreda *Bacteroidates* te veći udio bakterija iz razreda *Firmicutes*. [2] Rezultati istraživanja na ljudima također su potvrdili navedene spoznaje. U istraživanju na 12 pretilih ljudi dokazan je smanjen udio bakterija iz razreda *Bacteroidates* te povećanje udjela bakterija iz razreda *Firmicutes* u odnosu na vitke pojedince. [3] Ipak, nekoliko je novijih studija dalo kontradiktorne rezultate, odnosno rezultati su pokazali da ne postoji povezanost između BMI-ja (engl. *body mass index*) i omjera razreda *Bacteroidates* i *Firmicutes*. [4,5,6]

Kako bi dokazali da je promijenjen sastav crijevne mikrobiote uzrok, a ne posljedica pretilosti i promijenjenih prehrambenih navika, znanstvenici su transplantirali crijevne bakterije pretilih i mršavih miševa u crijevo miševa bez bakterija. Nakon 2 tjedna kod miševa kojima je transplantirana mikrobiota pretilih miševa došlo je do povećane ekstrakcije energije iz hrane te povećanja mase masnog tkiva u odnosu na miševe koji su bili domaćini crijevnih bakterija mršavih miševa. [7,8] Istraživanje Riduare i suradnika pokazalo je da su miševi koji su bili domaćini fekalne mikrobiote pretilog blizanca u konačnici imali veću tjelesnu masu od miševa kojima je transplantirana fekalna mikrobiota mršavih blizanaca. Osim toga rezultati su pokazali da je postojala razlika u fermentaciji kratkolančanih masnih kiselina, metabolizmu razgranatih aminokiselina i transformaciji žučnih kiselina među te dvije skupine miševa. [9]

### **Mehanizmi djelovanja crijevnih mikroorganizama na energetske ravnotežu**

U posljednjih nekoliko godina velik broj istraživanja nastoji objasniti mehanizme kojima crijevni mikroorganizmi utječu na metaboličke procese u orga-

nizmu domaćina. Naime, poznato je da se metaboliti polisaharida, prije svega monosaharidi i kratkolančane kiseline, proizvode djelovanjem crijevnih mikroorganizama hidrolizom i fermentacijom. Ti se metaboliti apsorbiraju i služe kao izvor energije domaćinu. Fermentacija koja se zbiva s pomoću crijevnih bakterija rezultira proizvodnjom kratkolančanih masnih kiselina (SCFA – engl. *short chain fatty acids*). Istraživanja su pokazala da je količina proizvedenih SCFA veća kod osoba s prekomjernom tjelesnom težinom i pretilih. [10] SCFA (acetat, propionat, butirat i L-laktat), osim što su metabolički supstrati, vezanjem za specifične receptore (FFAR3 i FFAR2) dovode do sekrecije peptida YY (PYY) koji usporava vrijeme prolaska crijevnog sadržaja, što rezultira povećanom apsorpcijom nutrijenata i/ili razvojem masnog tkiva. [11-13]

Osim povećanog iskorištavanja nutrijenata unesenih probavnim sustavom dokazana je i povezanost između sastava crijevne mikrobiote i supkliničke upale povezane s pretilošću. Bakterijski liposaharid (LPS) komponenta je stijenke gram-negativnih bakterija koja se sastoji od lipida i polisaharida. Endogeni LPS nastao kao posljedica raspada gram-negativnih bakterija apsorbira se u kapilare crijeva preko TLR4 receptora (*Toll-Like-Receptor-4*). Povezivanje LPS-a i TLR4 receptora potiče kaskadu upalnih zbivanja, odnosno dolazi do sekrecije proupalnih citokina kao što su IL-6 i TNF- $\alpha$ . LPS koji se transportira u druga tkiva hilomikronima iz hrane bogate mastima dovodi do proizvodnje proupalnih citokina te potiče stanje koje nazivamo „metabolička endotoksemija“.14 U miševa indukcija endotoksemije infuzijom LPS-a dovodi do povećanja glikemije natašte, inzulinemije, količine triglicerida u jetri i tjelesne težine. Isti učinak postignut je i kod miševa hranjenih dijetom bogatom mastima.

Sljedeći predloženi mehanizam kojim crijevni mikroorganizmi utječu na razvoj pretilosti jest supresija FIAP-a (*Fasting-Induce Adipose Factor*), inhibitora lipoprotein lipaze (LPL), enzima koji hidrolizira trigliceride i stimulira njihovu pohranu u adipocitima. [15,16]

Protein kinaza koja aktivira adenozin monofosfat (AMPK) jest enzim koji stimulira oksidaciju masnih kiselina, ketogenezu, preuzimanje glukoze, sekreciju inzulina, a inhibira sintezu kolesterola, lipogenezu i sintezu triglicerida. Istraživanje Bäckheda i suradnika pokazalo je da je kod miševa bez crijevne mikrobiote povećana ekspresija navedenog enzima, zbog čega su rezistentni na razvoj pretilosti inducirane dijetom. [16,17]

Uzevši u obzir navedene spoznaje, možemo zaključiti da mikroorganizmi u crijevu preko brojnih mehanizama utječu na raspoloživost nutrijenata, pohranjivanje energije, razvoj masnog tkiva i upale u domaćina, što u konačnici dovodi do razvoja pretilog fenotipa.

## Manipulacija crijevnom mikrobiotom

Nakon što su brojna istraživanja pokazala povezanost između crijevnih mikroorganizama i pretilosti, postavilo se pitanje mogućnosti prevencije i liječenja pretilosti manipulacijom crijevnom mikrobiotom.

### *Probiotici*

Prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije probiotici su živi mikroorganizmi koji primijenjeni u adekvatnoj količini imaju povoljne učinke na zdravlje domaćina. Probiotici koji se najčešće rabe u istraživanjima jesu *Lactobacilli*, koji pripadaju razredu *Firmicutes* i *Bifidobacterium*. Japanski znanstvenici proveli su istraživanje na miševima kojima su, uz hranu bogatu mastima, davali i probiotičku bakteriju soja *Bifidobacterium breve* B-3 u razdoblju od 8 tjedana. Kod miševa je nakon primjene probiotika došlo do prestanka nakupljanja masnog tkiva, poboljšanja razine serumskog kolesterola, glukoze i inzulina. [18] Daljnjim analizama utvrđeno je da navedeni soj ima učinke na ekspresiju gena u jetri, povezanih s metabolizmom lipida i odgovorom na stres. [19]

Do sada je objavljen niz istraživanja kod kojih se ispituje učinak različitih sojeva probiotičkih bakterija (npr. *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, *Lactobacillus casei* strain Shirota, *Lactobacillus paracasei* ssp *paracasei* F19, *Lactobacillus gasseri*) na tjelesnu težinu. [20-25] Pokazalo se da pojedini sojevi imaju učinak na smanjenje mase masnog tkiva, ali i druge povoljne metaboličke učinke, kao što su sniženje serumskih razina leptina i inzulina, poboljšanje inzulinske osjetljivosti, povećanje proizvodnje adiponektina. [26] Mehanizmi kojima probiotici iz roda *Lactobacillus* dovode do redukcije pretilosti nisu dobro razjašnjeni, a neki znanstvenici predlažu kao mogući mehanizam promjenu ekspresije gena za skladištenje masti. Predloženi mehanizam kojim primjerice *Lactobacillus paracasei* dovodi do smanjenja nakupljanja masti jest smanjenje genske ekspresije za ANGPTL (Angiopoetin-Like 4), cirkulirajući inhibitor lipo-protein lipaze. [23]

Istraživanja na ljudima pokazala su da primjena pojedinih probiotičkih sojeva kod trudnica pomaže u održavanju serumске koncentracije inzulina, dok kod osoba s intolerancijom glukoze i tipom dva dijabetesa pomaže u održavanju inzulinske osjetljivosti. [27,28] Osim toga, iako postoje kontradiktorni rezultati, [29] većina je istraživanja pokazala da konzumacija probiotičkih jogurta dovodi do sniženja koncentracije LDL kolesterola i ukupnog kolesterola te poboljšanja glikemijske kontrole, kod osoba sa šećernom bolesti tipa 2. [30,31]

### Prebiotici

Prebiotici su neprobavljivi polisaharidi koji služe kao supstrat za proizvodnju metabolički aktivnih metabolita, primjerice SCFA, tako što stimuliraju rast bakterija, prije svega *Bifidobacterium* i *Lactobacilla*. Metaanaliza da Silve i suradnika pokazala je da je upravo povećanje količine *Bacteroidates* ključno u gubitku tjelesne težine. [32] Davanje prebiotika miševima, bilo genetski predodređenima bilo hranom inducirano pretilima, dovelo je do povećanja količine *Bacteroidates* te smanjenja zaliha masti. [33-36] Uočena je povezanost povećanog broja *Bifidobacteria* sa smanjenjem ektopične akumulacije masti, skladištenja masti u bijelome masnom tkivu, sistemske upale i inzulinske rezistencije kod pretilih. [37-39] Osim toga primjena prebiotika dovela je i do smanjenja endotoksemije. [34] Osim navedenih učinaka prebiotici djeluju i na unos hrane. Naime, prebiotici potiču proizvodnju crijevnih hormona, GLP-1 i PYY koji djeluju na hipotalamus te dovode do smanjenja apetita. S druge strane, redukcijom ekspresije grelina, oreksigenog hormona, prebiotici dovode do smanjenja unosa hrane. [40,41] Prebiotici imaju učinak i na crijevnu barijeru, tako što potiču proizvodnju i sekreciju GLP-2 u L-stanicama, hormona koji smanjuje crijevnu propusnost kod pretilih životinja. [35]

### Antibiotici

Osim prebiotika i probiotika u istraživanjima se za manipulaciju mikrobiotom crijeva rabe i antibiotici, koji prema nekim rezultatima dovode do poboljšanja glikemijskog statusa pri gladovanju, smanjenja intolerancije na glukozu i jetrenih triglicerida, razine LPS-a u krvi te povećanja jetrenoga glikogena i adiponektina. Kod ljudi kratkotrajna terapija antibioticima dovodi do smanjenja bakterijske kolonizacije, odnosno smanjenja razine *Bifidobacterium* te promjene u količini različitih rodova, uključujući i *Lactobacillus*. Kod pojedinaca koji su primali antibiotike dokazan je veći anabolički kapacitet. [42-44]

Osim probiotika, prebiotika i antibiotika u modulaciji mikrobiotom crijeva učinkovitima su se pokazale i restrikcija kalorija, pojedine dijetete te tjelesna aktivnost. Međutim, potrebna su dodatna istraživanja kako bi se utvrdili mehanizmi kojima spomenute mjere djeluju na promjenu crijevne flore. [47-50]

## ZAKLJUČAK

Većina istraživanja dokazala je da crijevna mikrobiota ima važnu ulogu u razvoju pretilosti. Međutim, potrebna su dodatna eksperimentalna i klinička istraživanja kako bi se utvrdilo koje su bakterije, geni ili mehanizmi ključni u metabolizmu domaćina, čime bi se otvorila mogućnost za razvoj novih ter-

apijskih opcija. Svakako, modulacija sastava mikrobiote crijeva jedan je od obećavajućih pristupa u liječenju pretilosti.

## Literatura

- [1] Neish AS. Microbes in gastrointestinal health and disease. *Gastroenterology* 2009;136:65–80.
- [2] Ley RE, Bäckhed F, Turnbaugh P, Lozupone CA, Knight RD, Gordon JI. Obesity alters gut microbial ecology. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 Aug 2;102(31):11070–5.
- [3] Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S i sur. Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature* 2006; 444:1022–1023.
- [4] Arumugam M, Raes J, Pelletier E, Le Paslier D, Yamada T, Mende DR, Fernandes GR, Tap J, Bruls T, Batto JM, Bertalan M, Borruel N, Casellas F, Fernandez L, Gautier L, Hansen T, Hattori M, Hayashi T, Kleerebezem M, Kurokawa K, Leclerc M, Levenez F, Manichanh C, Nielsen HB, Nielsen T, Pons N, Poulain J, Qin J, Sicheritz-Ponten T. Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*. 2011 May 12;473(7346):174–80.
- [5] A framework for human microbiome research. The Human Microbiome Project Consortium. *Nature* Volume: 486, Pages: 215–221.
- [6] Finucane MM, Sharpton TJ, Laurent TJ, Pollard KS. A taxonomic signature of obesity in the microbiome? Getting to the guts of the matter. *PLoS One*. 2014 Jan 8;9(1):e84689.
- [7] Turnbaugh PJ, Bäckhed F, Fulton L, Gordon JI. Diet-induced obesity is linked to marked but reversible alterations in the mouse distal gut microbiome. *Cell Host Microbe* 2008;3:213–223.
- [8] Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027–31.
- [9] Ridaura VK, Faith JJ, Rey FE, Cheng J, Duncan AE, Kau AL, Griffin NW, Lombard V, Henrissat B, Bain JR, Muehlbauer MJ, Ilkayeva O, Semenkovich CF, Funai K, Hayashi DK, Lyle BJ, Martini MC, Ursell LK, Clemente JC, Van Treuren W, Walters WA, Knight R, Newgard CB, Heath AC, Gordon JI. Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*. 2013 Sep 6;341(6150):1241214.
- [10] Schwartz A, Taras D, Schäfer K, Beijer S, Bos NA, Donus C, Hardt PD. Microbiota and SCFA in lean and overweight healthy subjects. *Obesity* (Silver Spring). 2010 Jan;18(1):190–5.
- [11] Samuel BS, Shaito A, Motoike T, Rey FE, Bäckhed F, Manchester JK, Hammer RE, Williams SC, Crowley J, Yanagisawa M, Gordon JI. Effects of the gut microbiota on host adiposity are modulated by the short-chain fatty-acid binding G protein-coupled receptor, Gpr41. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2008 Oct 28;105(43):16767–72.

- [12] Bjursell M, Admyre T, Göransson M, Marley AE, Smith DM, Oscarsson J, Bohlooly-Y M. Improved glucose control and reduced body fat mass in free fatty acid receptor 2-deficient mice fed a high-fat diet. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2011 Jan;300(1):E211–20.
- [13] Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med*. 2013 Feb; 34(1):39–58.
- [14] Cani PD, Amar J, Iglesias MA, Poggi M, Knauf C, Bastelica D, Neyrinck AM, Fava F, Tuohy KM, Chabo C, Waget A, Delmée E, Cousin B, Sulpice T, Chamontin B, Ferrières J, Tanti JF, Gibson GR, Casteilla L, Delzenne NM, Alessi MC, Burcelin R. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*. 2007;56:1761–72.
- [15] Bäckhed F, Ding H, Wang T, Hooper LV, Koh GY, Nagy A, Semenkovich CF, Gordon JI. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004 Nov 2;101(44):15718–23.
- [16] Bäckhed F, Manchester JK, Semenkovich CF, Gordon JI. Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007 Jan 16;104(3):979–84.
- [17] Parekh PJ, Arusi E, Vinki AI, Johnson DA. The role and influence of gut microbiota in pathogenesis and management of obesity and metabolic syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2014; 5: 47.
- [18] Kondo S, Xiao JZ, Satoh T, Odamaki T, Takahashi S, Sugahara H, Yaeshima T, Iwatsuki K, Kamei A, Abe K. Antiobesity effects of *Bifidobacterium breve* strain B-3 supplementation in a mouse model with high-fat diet-induced obesity. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2010;74(8):1656–61.
- [19] Kondo S, Kamei A, Xiao JZ, Iwatsuki K, Abe K. *Bifidobacterium breve* B-3 exerts metabolic syndrome-suppressing effects in the liver of diet-induced obese mice: a DNA microarray analysis. *Benef Microbes*. 2013 Sep;4(3):247–51.
- [20] Takemura N, Okubo T, Sonoyama K. *Lactobacillus plantarum* strain No. 14 reduces adipocyte size in mice fed high-fat diet. *Exp Biol Med (Maywood)* 2010; 235 (7): 849–56.
- [21] Lee HY, Park JH, Seok SH, Baek MW, Kim DJ, Lee KE, Paek KS, Lee Y, Park JH. Human originated bacteria, *Lactobacillus rhamnosus* PL60, produce conjugated linoleic acid and show anti-obesity effects in diet-induced obese mice. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Jul;1761(7):736–44.
- [22] Naito EI, Yoshida Y, Makino K, Kounoshi Y, Kunihiro S, Takahashi R, Matsuzaki T, Miyazaki K, Ishikawa F Beneficial effect of oral administration of *Lactobacillus casei* strain Shirota on insulin resistance in diet-induced obesity mice. *J Appl Microbiol*. 2011 Mar;110(3):650-7. doi: 10.1111/j.1365-2672.2010.04922.x. Epub 2011 Feb 1.
- [23] Aronsson L, Huang Y, Parini P, Korach-André M, Håkansson J, Gustafsson JÅ i sur. Decreased fat storage by *Lactobacillus paracasei* is associated with in-

- creased Levels of Angiopoietin-Like 4 Protein (ANGPTL4). *PLoS One* 2010; 5 (9): e13087.
- [24] Kadooka Y, Sato M, Imaizumi K, Ogawa A, Ikuyama K, Akai Y, Okano M, Kagoshima M, Tsuchida T. Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. *T. Eur J Clin Nutr.* 2010 Jun; 64(6):636–43.
- [25] Angelakis E, Bastelica D, Amara AB, El Filali A, Dutour A, Mege JL, Alessi MC, Raoult D. An evaluation of the effects of *Lactobacillus ingluviei* on body weight, the intestinal microbiome and metabolism in mice. *Microb Pathog* 2012; 52 (1): 61–8.
- [26] Erejuwa OO, Sulaiman SA, Ab Wahab MS. Modulation of gut microbiota in the management of metabolic disorders: the prospects and challenges. *Int J Mol Sci.* 2014 Mar 7;15(3):4158-88. doi: 10.3390/ijms15034158.
- [27] Andreasen AS, Larsen N, Pedersen-Skovsgaard T, Berg RM, Møller K, Svendsen KD, Jakobsen M, Pedersen BK. Effects of *Lactobacillus acidophilus* NCFM on insulin sensitivity and the systemic inflammatory response in human subjects. *Br J Nutr.* 2010 Dec; 104(12):1831–8.
- [28] Asemi Z, Samimi M, Tabassi Z, Naghibi Rad M, Rahimi Foroushani A, Khoramian H, Esmailzadeh A. Effect of daily consumption of probiotic yoghurt on insulin resistance in pregnant women: A randomized controlled trial. *Eur. J. Clin. Nutr.* 2013;67:71–74.
- [29] Mazloom Z, Yousefinejad A, Dabbaghmanesh MH. Effect of probiotics on lipid profile, glycemic control, insulin action, oxidative stress, and inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: a clinical trial. *Iran J Med Sci.* 2013 Mar; 38(1):38–43.
- [30] Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V, Akbarian-Moghari A. Effect of probiotic yogurt containing *Lactobacillus acidophilus* and *Bifidobacterium lactis* on lipid profile in individuals with type 2 diabetes mellitus. *J Dairy Sci.* 2011 Jul; 94(7):3288–94.
- [31] Ejtahed HS, Mohtadi-Nia J, Homayouni-Rad A, Niafar M, Asghari-Jafarabadi M, Mofid V. Probiotic yogurt improves antioxidant status in type 2 diabetic patients. *Nutrition.* 2012 May; 28(5):539–43.
- [32] da Silva ST, dos Santos CA, Bressan J. Intestinal microbiota; relevance to obesity and modulation by prebiotics and probiotics. *Nutr Hosp.* 2013 Jul-Aug;28(4):1039–48.
- [33] Dewulf EM, Cani PD, Neyrinck AM, Possemiers S, Van Holle A, Muccioli GG, Deldicque L, Bindels LB, Pachikian BD, Sohet FM, Mignolet E, Francaux M, Larondelle Y, Delzenne NM. Inulin-type fructans with prebiotic properties counteract GPR43 overexpression and PPAR $\gamma$ -related adipogenesis in the white adipose tissue of high-fat diet-fed mice. *J Nutr Biochem.* 2011 Aug;22(8):712–22.
- [34] Cani PD, Neyrinck AM, Fava F, Knauf C, Burcelin RG, Tuohy KM, Gibson GR, Delzenne NM. Selective increases of bifidobacteria in gut microflora improve

- high-fat-diet-induced diabetes in mice through a mechanism associated with endotoxaemia. *Diabetologia*. 2007;50(11):2374–2383.
- [35] Cani PD, Possemiers S, Van de Wiele T, Guiot Y, Everard A, Rottier O, Geurts L, Naslain D, Neyrinck A, Lambert DM, Muccioli GG, Delzenne NM. Changes in gut microbiota control inflammation in obese mice through a mechanism involving GLP-2-driven improvement of gut permeability. *Gut*. 2009 Aug;58(8):1091–103.
- [36] Cani PD, Lecourt E, Dewulf EM, Sohet FM, Pachikian BD, Naslain D, De Backer F, Neyrinck AM, Delzenne NM. Gut microbiota fermentation of prebiotics increases satietogenic and incretin gut peptide production with consequences for appetite sensation and glucose response after a meal. *Am J of Clin Nutr* 2009; 90 (5): 1236–43.
- [37] Cani PD, Knauf C, Iglesias MA, Drucker DJ, Delzenne NM, Burcelin R. Improvement of glucose tolerance and hepatic insulin sensitivity by oligo-fructose requires a functional glucagon-like peptide 1 receptor. *Diabetes*. 2006;55(5):1484–1490.
- [38] Cani PD, Neyrinck AM, Maton N, Delzenne NM. Oligofructose promotes satiety in rats fed a high-fat diet: involvement of glucagon-like peptide. *Obesity Research*. 2005;13(6):1000–1007.
- [39] Daubioul C, Rousseau N, Demeure R, Gallez B, Taper H, Declerck B, Delzenne N. Dietary fructans, but not cellulose, decrease triglyceride accumulation in the liver of obese Zucker fa/fa rats. *Journal of Nutrition*. 2002;132(5):967–973.
- [40] Cani PD, Hoste S, Guiot Y, Delzenne NM. Dietary non-digestible carbohydrates promote L-cell differentiation in the proximal colon of rats. *The British Journal of Nutrition*. 2007;98(1):32–37.
- [41] Delzenne NM, Cani PD, Daubioul C, Neyrinck AM. Impact of inulin and oligofructose on gastrointestinal peptides. *The British Journal of Nutrition*. 2005;93:S157–S161.
- [42] Jernberg C, Löfmark S, Edlund C, Jansson JK. Long-term ecological impacts of antibiotic administration on the human intestinal microbiota. *ISME J*. 2007 May; 1(1):56–66.
- [43] O'Sullivan O, Coakley M, Lakshminarayanan B, Conde S, Claesson MJ, Cusack S, Fitzgerald AP, O'Toole PW, Stanton C, Ross RP, ELDERMET Consortium. Alterations in intestinal microbiota of elderly Irish subjects post-antibiotic therapy. *J Antimicrob Chemother*. 2013 Jan; 68(1):214–21.
- [44] Hernández E, Bargiela R, Diez MS, Friedrichs A, Pérez-Cobas AE, Gosálbes MJ, Knecht H, Martínez-Martínez M, Seifert J, von Bergen M, Artacho A, Ruiz A, Campoy C, Latorre A, Ott SJ, Moya A, Suárez A, Martins dos Santos VA, Ferrer M. Functional consequences of microbial shifts in the human gastrointestinal tract linked to antibiotic treatment and obesity. *Gut Microbes*. 2013 Jul-Aug; 4(4):306–15.

- [45] Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the development of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol (Paris)*. 2008 Jul;56(5):305–9.
- [46] Membrez M, Blancher F, Jaquet M, Bibiloni R, Cani PD, Burcelin RG, Corthesy I, Macé K, Chou CJ. Gut microbiota modulation with norfloxacin and ampicillin enhances glucose tolerance in mice. *FASEB J*. 2008 Jul;22(7):2416–26.
- [47] Duncan SH, Belenguer A, Holtrop G, Johnstone AM, Flint HJ, Lobley GE. Reduced dietary intake of carbohydrates by obese subjects results in decreased concentrations of butyrate and butyrate-producing bacteria in feces. *Appl Environ Microbiol*. 2007 Feb; 73(4):1073–8.
- [48] Duncan SH, Lobley GE, Holtrop G, Ince J, Johnstone AM, Louis P, Flint HJ. Human colonic microbiota associated with diet, obesity and weight loss. *Int J Obes (Lond)*. 2008 Nov; 32(11):1720–4.
- [49] Kim MS, Hwang SS, Park EJ, Bae JW. Strict vegetarian diet improves the risk factors associated with metabolic diseases by modulating gut microbiota and reducing intestinal inflammation. *Environ. Microbiol. Rep*. 2013;5:765–775.
- [50] Evans CC, LePard KJ, Kwak JW, Stancukas MC, Laskowski S, Dougherty J, Moulton L, Glawe A, Wang Y, Leone V, Antonopoulos DA, Smith D, Chang EB, Ciancio MJ. Exercise Prevents Weight Gain and Alters the Gut Microbiota in a Mouse Model of High Fat Diet-Induced Obesity. *PLoS One*. 2014; 9(3): e92193.

## Gut Microbiota and Obesity

### Summary

Although the role of microbiota is still largely unknown, there is a great number of researches that suggest an important link between the microbes in the human gut and the development of obesity. The composition of the gut microbiota has been shown to differ in lean and obese humans and animals and can be changed in response to various factors. There are several suggested mechanisms, that will be discussed in this review, through which altered microbiota can lead to the obesity. Bearing that in mind, gut microbiota may be a potential therapeutic target in treatment of obesity. A number of studies suggest beneficial influence of prebiotics and probiotics on obesity, as well as obesity-related disorders. Other factors that can have important role in alteration of gut microbiota are dietary interventions and exercise. However, further studies are needed to elucidate interactions of mentioned factors, gut microbiota and host's metabolism.

**Key words:** gut microbiota; obesity; prebiotics; probiotics.

*Adresa za dopisivanje / Corresponding author:*

prof. dr. sc. Željko Krznarić, dr. med., FEBGH

Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za unutarnje bolesti

Klinička jedinica za kliničku prehranu i Zavod za gastroenterologiju i hepatologiju

Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb

e-mail: zeljko.krznaric1@zg.t-com.hr



# IMUNOLOŠKI MEHANIZMI NASTANKA UPALE VISCERALNOG MASNOG TKIVA U DEBLJINI KAO PODLOGE RAZVOJA ŠEĆERNE BOLESTI TIP 2 I NJEZINIH KLINIČKIH KOMPLIKACIJA

## Kratki naslov: Debljina i upala visceralnog masnog tkiva

*Felix M. Wensveen<sup>1</sup>, Vedrana Jelenčić<sup>1</sup>, Tamara Turk Wensveen<sup>2</sup>, Marko Šestan<sup>1</sup>,  
Sonja Valentić<sup>1</sup>, Sebastian Teurich<sup>3</sup>, Davor Štimac<sup>2</sup>, Thomas Wunderlich<sup>3</sup>, Jens Brüning<sup>3</sup>,  
Ofir Mandelboim<sup>4</sup> i Bojan Polić\**

<sup>1</sup>Zavod za histologiju i embriologiju, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Hrvatska

<sup>2</sup>Klinika za internu medicinu, Klinički bolnički centar Rijeka, Hrvatska

<sup>3</sup>Max Planck institut za za istraživanje metabolizma, Keln, SR Njemačka

<sup>4</sup>Lautenbergov centar za opću i tumorsku imunologiju, Hebrew University Hadassah  
Medical School, Jeruzalem, Izrael

## Sažetak

Debljina danas predstavlja značajan medicinski izazov u svijetu zbog velike zahvaćenosti ljudske populacije i brojnih zdravstvenih komplikacija koje uzrokuje. Rezistencija na inzulin perifernih tkiva i posljedični razvoj šećerne bolesti tipa 2 su među najčešćim komplikacijama debljine, a kronična upala visceralnog masnog tkiva niskog intenziteta smatra se ključnim događajem koji povezuje povećanu rezistenciju na inzulin, incidenciju šećerne bolesti i debljinu. Visokokalorična prehrana dovodi do hipertrofije masnih stanica (adipocita) zbog akumulacije lipida. To uzrokuje brojne metaboličke i druge promjene („metabolički stres“) u tih stanica te dovodi do aktivacije imunološkog sustava. Akumulacija proupalnih imunoloških stanica u visceralnom masnom tkivu i sekrecija proupalnih citokina uzrokuje sistemsku rezistenciju perifernih tkiva na inzulin. Opći je konsenzus da proupalni M1 makrofazi imaju središnju ulogu u kroničnoj upali visceralnog masnog tkiva i razvoju sistemske rezistencije na inzulin. No, još uvijek nisu posve poznati mehanizmi aktivacije imunološkog sustava u visceralnom masnom tkivu pretilih osoba. U ovom radu je dan pregled dosa-

dašnjih saznanja o ulozi pojedinih stanica imunološkog sustava u razvoju kronične upale visceralnog masnog tkiva, kao i sažetak rezultata naših istraživanja o ulozi NK stanica u tom procesu.

**Ključne riječi:** debljina; visceralno masno tkivo; upala; rezistencija na inzulin; šećerna bolest tipa 2; imunološki sustav; NK stanice.

## UVOD

Rastuća epidemija debljine predstavlja globalni zdravstveni problem koji ima svoje značajne ekonomske i socijalne posljedice. Procjenjuje se da danas ima oko pola milijarde debelih osoba u svijetu (engl. body mass index - BMI > 30) te preko milijarde njih s prekomjernom težinom (BMI 25 – 30) [1]. Najčešće posljedice debljine su metabolički poremećaji poput rezistencije na inzulin perifernih tkiva koja često progredira u šećernu bolest tipa 2 sa brojnim komplikacijama [2]. Najveći broj osoba (80%) sa šećernom bolesti tipa 2 su debele osobe ili osobe sa prekomjernom težinom, a Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) procjenjuje da je 3.4 milijuna smrtnih slučajeva godišnje direktno povezano sa ovim tipom šećerne bolesti. Ovi podaci su nametnuli potrebu istraživanja povezanosti debljine i metaboličkih poremećaja, što se u posljednjih nekoliko godina sve intenzivnije provodi. Prekomjerni unos hrane uzrokuje aktivaciju niza poremećaja koji su uključeni u razvoj rezistencije na inzulin perifernih tkiva kao što su: upalno signaliranje, promjene u sastavu lipida i lipotoksičnost, poremećaj u sekreciji adipokina, hipoksija masnog tkiva, stres endoplazmatskog retikuluma (ER) i mitohondrijalna disfunkcija stanica [3,4,5,6,7,8,9]. Danas postoji opći konsenzus da je aktivacija imunološkog sustava u debljini i razvoj sistemске kronične upale niskog intenziteta glavna podloga za razvoj rezistencije na inzulin [10,11,12]. Premda su prvi dokazi o povezanosti debljine, upale i razvoja rezistencije na inzulin dobiveni još početkom 20tog stoljeća, kada je utvrđeno da terapija salicilatima poboljšava kontrolu glukoze u pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 [13], taj koncept je doživio svoj novi početak tek 90tih godina prošlog stoljeća kada je pokazano da se proupalni citokin čimbenik tumorske nekroze alfa (engl. Tumor necrosis factor alfa - TNF $\alpha$ ) pojačano luči iz adipoznog tkiva miševa izloženih visokokaloričnoj hrani i da snažno pojačava rezistenciju na inzulin [14]. Desetak godina kasnije utvrđeno je da je debljina povezana sa akumulacijom i aktivacijom makrofaga u masnom tkivu za koje je pokazano da su glavni izvor TNF- $\alpha$  [10,15]. Od tada do danas je učinjen evidentan napredak u razumijevanju povezanosti debljine, razvoja kronične upale niskog intenziteta i rezistencije na inzulin, što je rezultiralo i kliničkim ispitivanjem nekoliko anti-upalnih lijekova (inhibitori IKK $\beta$ -NF $\kappa$ B, IL-1R, IL-1 $\beta$  i TNF $\alpha$ ) u prevenciji i

liječenju šećerne bolesti tipa 2 [16]. No, još uvijek ostaju otvorena pitanja koje su to molekule i signali koji dovode do inicijalne aktivacije imunološkog sustava u masnom tkivu izloženom „metaboličkom stresu“ i koja je točna uloga pojedinih stanica u tom procesu. Odogovori na ta pitanja mogli bi dovesti do otkrića novih ciljeva za učinkovitiju terapiju i prevenciju razvoja rezistencije na inzulin i šećerne bolesti tipa 2 u budućnosti. U ovom radu dati ćemo pregled dosadašnjih znanja o ulozi imunološkog sustava u kroničnom upalnom procesu u debljini, kao i dio naših vlastitih istraživanja o ulozi NK stanica.

### **Prijenos staničnih signala u upali i razvoj rezistencije na inzulin**

Dva su ključna unutarstanična signalna puta čija aktivacija potiče izražaj upalnih gena i djeluje na razvoj rezistencije na inzulin. To su I kapla B (IkB) kinaza beta (IKK $\beta$ ) i nuklearni faktor pojačivača lakog lanca kapla aktiviranih limfocita B (NF $\kappa$ B) kao transkripcijski faktor, te c-Jun N-terminalna kinaza (JNK) i aktivacijski protein 1 (AP1) kao transkripcijski faktor [17]. NF $\kappa$ B transkripcijski faktor se u neaktivnom stanju nalazi u citoplazmi stanice gdje je vezan za svoj inhibitor – IkB. Aktivacija ovoga puta ide preko I kapla kinaznog kompleksa (IKK) kojega čine: I kapla B kinaza alfa (IKK $\alpha$ ), I kapla B kinaza beta (IKK $\beta$ ) i NEMO kao regulacijska jedinica preko koje djeluju uzvodni aktivacijski signali potaknuti preko različitih receptora. Aktivacijom IKK dolazi do fosforilacije IkB i njegove degradacije, čime se oslobađa NF $\kappa$ B i translocira u jezgru gdje aktivira brojne proupalne gene. U slučaju JNK-AP1 signalnog puta, posljedica aktivacije brojnih receptora je fosforilacija i aktivacija JNK koja potom fosforilira N-kraj transkripcijskog faktora c-Jun. To dovodi do prelaska c-Jun homodimera u c-Jun – c-Fos heterodimere (AP1) koji u konačnici stimuliraju ciljne gene. Oba signalna puta mogu biti aktivirana različitim posrednicima koji utječu na inzulinsku rezistenciju kao što su upalni citokini, saturirane masne kiseline, medijatori oksidativnog i ER stresa, lipopolisaharidi (LPS), peptidoglikani i nukleinske kiseline patogene [18]. Ove molekule djeluju preko klasičnih citokinskih receptora ili preko receptora koje prepoznaju molekularne obrasce (engl. pattern recognition receptors – PRR) i kojima pripadaju Tollu slični receptori (engl. Toll-like receptors – TLRs) i NODu slični receptori (engl. NOD-like receptors - NLRs). Nakon aktivacije, oba puta konvergiraju i kontroliraju izražaj brojnih gena uključenih u upalu kao što su TNF $\alpha$ , IL-6, IL1 $\beta$ , MCP1, i brojni drugi.

Aktivacija upalnih signalnih putova u debljini direktno uzrokuje rezistenciju na inzulin kroz inhibiciju prijenosa signala preko inzulinskog receptora [19,20]. Vezanje inzulina za inzulinski receptor stimulira privlačenje i fosforilaciju nekoliko ciljnih signalnih molekula kao što su: IRS 1 – 4 proteina (engl. Insulin receptor substrate – IRS), proteina koji ima domenu sa src homologijom

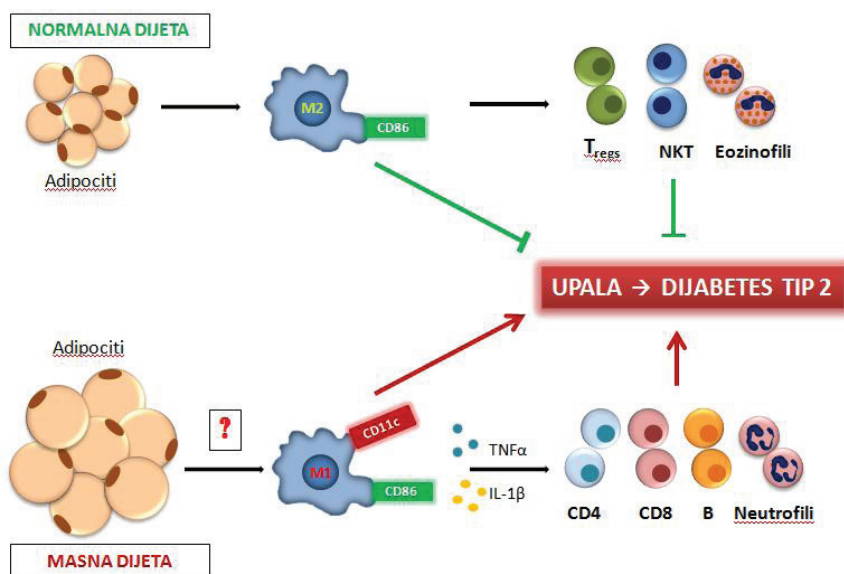
jom 2 (engl. src homology 2 containing protein – SHC) i proteina vezanog za receptor faktora rasta 2 (engl. Growth-receptor-bound protein 2 – Grb2). Ove signalne adaptorske molekule aktiviraju dva nizvodna signalna puta: fosfoinozitol 3-kinazni (PI3K) – Akt put, koji ima glavne učinke na metabolizam kao što su ulazak glukoze u skeletne mišićne i masne stanice, sintezu glikogena, lipogenezu i supresiju glukoneogeneze u jetri, te Ras – mitogenom aktivirana proteinska kinaza (MAPK) put koji uglavnom posreduje učinke inzulina na diobu i stanični rast. Prijenos upalnih signala preko IKK $\beta$ -NF $\kappa$ B i JNK-AP1 puteva može ometati prijenos signala preko inzulinskog receptora na više razina. Stresom aktivirane kinaze, kao što su JNK i IKK $\beta$ , fosforiliraju IRS proteine na inhibitornim mjestima i tako smanjuju njihovu učinkovitost u prijenosu signala [20,19]. Aktivacija ovih upalnih signalnih puteva potiče također izražaj proteina supresora citokinskog prijenosa signala (engl. suppressor of cytokine signaling proteins – SOCS) koji se vežu za inzulinski receptor i ometaju njegovo signaliranje [21,22]. Nadalje, NF $\kappa$ B suprimira izražaj nizvodnih komponenti inzulinskog signalnog puta kao što su glukozni transporter tipa 4 (GLUT-4), IRS-1 i AKT [23,24]. JNK može posttranskripcijski regulirati izražaj gena upalnih citokina stabilizacijom njihovih mRNA [25]. Oba puta mogu uzrokovati rezistenciju na inzulin i preko disregulacije miRNA koje posttranskripcijski kontroliraju izražaj proupalnih gena. O ključnoj ulozi ova dva upalna signalna puta za razvoj rezistencije na inzulin i šećerne bolesti tipa 2 govore i eksperimenti na genetski modificiranim mišjim modelima. Miševi sa nul mutacijom za JNK ili IKK $\beta$  hranjeni visokokaloričnom masnom hranom (engl. high fat diet – HFD) ne razvijaju rezistenciju na inzulin i netoleranciju na glukozu kao istovjetno hranjeni miševi sa normalnim genotipom. Nadalje, upotreba inhibitora IKK $\beta$  – NF $\kappa$ B upalnog puta, kao što su salicilati i monoklonska protutijela, značajno smanjuje rezistenciju na inzulin priferijalnih tkiva u eksperimentalnim modelima, ali i u ljudi [16].

### **Visceralno masno tkivo u debljini kao glavni inicijator i izvor upalnog procesa**

Današnje je stajalište da je visceralno masnog tkivo, za razliku od potkožnog, glavni inicijator i izvor sistemskog kroničnog upalnog procesa uzrokovanog visokokaloričnom prehranom [10,15,18,11]. Naši rezultati na mišjem modelu također to potvrđuju. Prethodna ekscizija visceralnog masnog tkiva u miševa C57BL/6 soja koji su hranjeni s visokokaloričnom masnom dijetom prevenira razvoj rezistencije na inzulin i šećerne bolesti tipa 2 u odnosu na kontrolnu skupinu miševa hranjenih na isti način.

U homeostazi, kao i u upali ovog metabolički vrlo aktivnog tkiva, čiji se volumen obično značajno povećava u debljini, izgleda da imunološki sustav

igra ključnu ulogu. Premda još uvijek nisu poznati mnogi detalji, stanični sastav imunološkog sustava visceralnog masnog tkiva se znatno razlikuje od imunološkog sustava limfoidnih i drugih organa. Istraživanja provedena u posljednjih nekoliko godina, uglavnom na animalnim modelima, pokazuju da dominantnu populaciju stanica čine makrofazi [15,18]. U mršavih ljudi ili miševa hranjenih normokaloričnom dijetom (5-6% masti, engl. normal chawing diet – NCD) ove stanice imaju fenotip protuupalnih ili M2 makrofaga (CD11c<sup>-</sup>, arginaza<sup>+</sup>) koji izlučuju Th2 citokine poput IL-4 i IL13 te u interakciji sa drugim stanicama (eozinofili, mastociti, NKT stanice, Treg stanice, ILC2 limfociti) održavaju normalnu homeostazu masnog tkiva te sprječavaju diferencijaciju i privlačenje proupalnih stanica iz cirkulacije (Slika 1). No, u slučaju upotrebe visokokalorične masne hrane u prehrani dolazi do pretvorbe M2 u M1 makrofage (CD11c<sup>+</sup>, iNOS<sup>+</sup>) koji izlučuju proupalne citokine poput TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6 i dr. To ima značajne učinke na diferencijaciju i proliferaciju proupalnih stanica u samom visceralnom masnom tkivu, ali i na privlačenje drugih proupalnih stanica iz cirkulacije u masno tkivo (neutrofili, monociti, Th1 CD4 i CD8 limfociti T, limfociti B) (Slika 1). Proupalni citokin stvoreni u visceralnom masnom



Slika 1. Prikaz razvoja upale u visceralnom masnom tkivu pretilih osoba

tkivu ulaze u cirkulaciju i djeluju sistemski poticanjem upalnog signaliranja i ometanjem prijenosa signala putem inzulinskog receptora u drugim tkivima. O ulozi pojedinih stanica u razvoju upalnog procesa najviše je podataka dobiveno upotrebom genetski modificiranih miševa. Pokazano je da se neutrofili vrlo rano akumuliraju u visceralnom masnom tkivu nakon početka visokokalorične masne dijeta, a genetska ablacija elastaza<sup>+</sup> neutrofila dovodi do prevencije razvoja rezistencije na inzulin u miševa hranjenih s visokokaloričnom masnom hranom u odnosu na kontrolnu skupinu miševa [26]. Isto tako, deplecija CD8<sup>+</sup> limfocita T značajno smanjuje rezistenciju na inzulin i netoleranciju na glukozu u mišjem modelu [27]. Izgleda da u upalnom procesu također važnu ulogu igraju protutijela i limfociti B [28]. Njihova genetska ablacija prevenira razvoj rezistencije na inzulin i netolerancije na glukozu. S druge strane, pokazano je da ablacija eozinofila značajno doprinosi razvoju upale uzrokovane visokokaloričnom masnom dijetom, a isto tako ima učinke i na homeostazu masnog tkiva [29]. Slične učinke na razvoj rezistencije na inzulin ima i genetska deplecija NKT stanica, mastocita i T reg stanica [30,31,32]. Pored „klasičnih“ stanica imunološkog sustava, nađeno je da su u visceralnom masnom tkivu značajno prisutne i tzv. prirodne limfoidne stanice (engl. innate lymphoid cells – ILCs) koje se dijele u više podskupina (ILC1, ILC2 i ILC3). Neke od njih imaju proupalni obrazac lučenja citokina (ILC1 i ILC3), dok druge (ILC2) luče po Th2 obrascu [31]. Još uvijek nije poznato koja je i kolika njihova stvarna uloga u homeostazi i razvoju upalnog procesa u visceralnom masnom tkivu.

### **Uloga NK stanica u razvoju upale visceralnog masnog tkiva u debljini**

Dosadašnja istraživanja uloge pojedinih stanica imunološkog sustava u razvoju kronične upale visceralnog masnog tkiva niskog intenziteta kao posljedice uzimanja visokokalorične masne hrane se uglavnom temelje na njihovoj analizi u vrijeme kada je već razvijena upala visceralnog masnog tkiva i dostignuta visoka razina rezistencije na inzulin (više od 10 tjedana od početka visokokalorične masne dijeta). Tada su u upalnu reakciju već uključene brojne stanice zbog njihove proliferacije i privlačenja iz cirkulacije, pa je teško razlučiti njihov pojedinačni i stvarni doprinos u razvoju upalnog procesa. Osim toga, još uvijek nisu poznati signali niti stanice koje inicijalno sudjeluju u aktivaciji imunološkog sustava. Premda su makrofazi središnja efektorska populacija stanica u upali visceralnog masnog tkiva, nije dovoljno poznato koji su to signali iz masnog tkiva koji dovode do njihove konverzije u proupalni M1 fenotip. Nedavno je objavljeno da JNK signalni put ima ključnu ulogu u konverziji makrofaga i upalnom procesu [33], a interferon gama (IFN $\gamma$ ) predstavlja jedan od citokina koji snažno aktiviraju ovaj put. S obzirom da je u *in vitro* uvjetima pokazano da

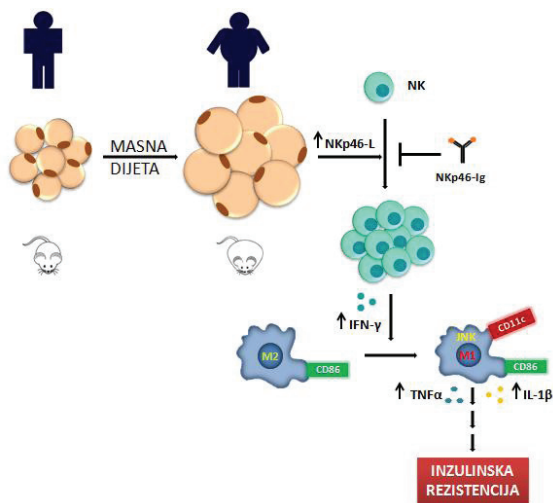
IFN $\gamma$  uzrokuje konverziju M2 u M1 fenotip makrofaga [33], zanimalo nas je da li u ranom razdoblju (2 tjedna) nakon početka visokokalorične masne dijeta dolazi do povećanja razine IFN $\gamma$  u visceralnom masnom tkivu i da li je ovaj citokin uopće važan u procesu lokalne konverzije makrofaga *in vivo*. Nakon provedenih istraživanja rezultati su pokazali da u visceralnom masnom tkivu miševa koji su hranjeni s visokokaloričnom masnom hranom dolazi do značajnog porasta IFN $\gamma$  i da njegova deplecija specifičnim protutijelima prevenira konverziju makrofaga u proupalni M1 fenotip. Potom smo analizirali stanice koje bi mogle biti izvor IFN $\gamma$  u tom ranom razdoblju nakon početka prehrane visokokaloričnom hranom. Analizom smo utvrdili da su pored makrofaga u visceralnom masnom tkivu značajno zastupljene i NK stanice (6–8%) koje su sposobne proizvoditi IFN $\gamma$ . Kako u to vrijeme još uvijek nisu značajnije zastupljeni limfociti T, koji također mogu proizvoditi ovaj citokin, zaključili smo da su NK stanice glavni izvor IFN $\gamma$ . U daljnjim eksperimentima deplecija NK stanica nam je dala potvrdu da one imaju važnu ulogu u razvoju upalne reakcije visceralnog masnog tkiva, poglavito u vrlo ranoj fazi. Utvrdili smo i da se NK stanice u visceralnom masnom tkivu dijelom razlikuju od NK stanica u slezeni. One imaju nezreliji fenotip, a također dobrim dijelom izražavaju CXCR3 i CD69 markere što im daje tkivno specifična obilježja.

S obzirom da NK stanice, kao dio prirođene imunosti, predstavljaju „stanične senzore“ koji među prvim reagiraju na promjene u okolnom tkivu, zanimalo nas je kako se one aktiviraju u visceralnom masnom tkivu rano nakon početka uzimanja visokokalorične masne hrane. Poznato je da su ove stanice opremljene čitavim nizom aktivacijskih receptora (Ly49 obitelj, NKG2D, NCR1, NK1.1. i dr.), koji prepoznaju niz različitih liganada, od kojih su neki stalno prisutni (MHC Ia i Ib molekule) na ciljnim stanicama, a drugi se pojavljuju u slučaju staničnog stresa (npr. Rae1, Mult1, H-60, NCR1 ligandi) [34]. Kako akumulacija lipida u adipocitima visceralnog masnog tkiva izaziva „metabolički stres“, pretpostavili smo da bi ove stanice mogle na površini izražavati molekule za koje je poznato da su inducirane staničnim stresom. U tu svrhu analizirali smo prisutnost liganada za aktivacijske receptore NKG2D i NCR1 na adipocitima. Ovi receptori su snažni aktivacijski receptori koji su prisutni na svim NK stanicama i prepoznaju ligande koji su obično inducirani staničnim stresom. Imunohistološkim bojenjem rezova visceralnog masnog tkiva sa hIg-NKG2D i hIg-NCR1 fuzijskim proteinima utvrdili smo da adipociti snažno pojačavaju ekspresiju NCR1- liganada, ali ne i liganada za NKG2D nakon početka visokokalorične masne dijeta. Do sličnih saznanja smo došli i u komparativnom bojanju uzoraka humanog visceralnog masnog tkiva (omentum) dobivenog prilikom elektivne laparoskopske kolecistektomije debelih pacijenata. Interesantno je opažanje da za razliku od visceralnog masnog tkiva u tih pacijenata nije došlo

do pojačanja izražaja NCR1 liganada u uzorcima potkožnog masnog tkiva koji su paralelno uzimani. Ovo ukazuje na mogućnost da NCR1 signalni put igra važnu ulogu u razvoju upale visceralnog masnog tkiva i u humanoj populaciji, no za konkretnije zaključke potrebna su dodatna istraživanja koja su u tijeku. Slijedom navedenih saznanja, podvrgnuli smo NCR1-deficitne miševe [35] visokokaloričnoj masnoj dijeti te smo uočili da deficit NCR1 signalnog puta značajno ometa aktivaciju NK stanica u visceralnom masnom tkivu, njihovu produkciju IFN $\gamma$ , proupalnu konverziju makrofaga, kao i razvoj rezistencije na inzulin perifernih tkiva. Nadalje, adoptivnim prijenosom NCR1<sup>+</sup> i NCR1<sup>-</sup> NK stanica u IFN $\gamma$ -deficitne miševe direktno smo potvrdili da je NCR1 signalni put na NK stanicama u najvećoj mjeri odgovoran za sekreciju IFN $\gamma$  i proupalnu konverziju makrofaga u ranoj fazi (2 tjedna) nakon početka uzimanja visokokalorične masne hrane. Naime, adoptivni prijenos samo NCR1<sup>+</sup> NK stanica u IFN $\gamma$ -deficitne miševe je rezultirao proupalnom konverzijom makrofaga, sekrecijom proupalnih citokina i razvojem rezistencije na inzulin. Nakon ovih saznanja željeli smo ispitati i terapijski potencijal NCR1 signalnog puta. Miševe podvrgute visokokaloričnoj masnoj dijeti smo od početka tretirali sa hIg-NCR1 fuzijskim proteinom [36] te smo uočili da je u istih došlo do značajne prevencije proupalne konverzije makrofaga, sekrecije proupalnih citokina te u konačnici i rezistencije na inzulin u odnosu na kontrolnu skupinu tretiranu sa irelevantnim fuzijskim proteinom.

### **Model aktivacije upalnog procesa u visceralnom masnom tkivu i zaključak**

Unos visokokalorične masne hrane u mišjem modelu, ali izgleda i u ljudi, uzrokuje povećanu akumulaciju lipida u adipocitima metabolički vrlo aktivnog visceralnog masnog tkiva. Ova akumulacija uzrokuje „metabolički stres“ tih stanica koji se očituje čitavim nizom poremećaja (izlučivanje saturiranih masnih kiselina, oksidativnim stresom i stresom ER-a, poremećeno lučenje adipokina, i dr.) što između ostalog uzrokuje i indukciju izražaja liganada za NCR1 aktivacijski receptor na njihovoj površini (Slika 2). Tkivno specifične NK stanice u visceralnom masnom tkivu, koje izražavaju visoku razinu aktivacijskog NCR-1 receptora na svojoj površini, tako prepoznaju staničnim stresom promijenje adipocite. Aktivacija NCR1L –NCR1 signalne osi uzrokuje aktivaciju, proliferaciju i diferencijaciju NK stanica u visceralnom masnom tkivu, te njihovo lučenje IFN $\gamma$ . Ovaj citokin snažno djeluje na makrofage u visceralnom masnom tkivu preko JNK signalnog puta i uzrokuje njihovu proupalnu konverziju što rezultira lučenjem proupalnih posrednika poput TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, MCP1 i dr. Ti citokini djeluju lokalno i sistemski daljnjom aktivacijom upalnih signalnih puteva, ometanjem prijenosa signala preko inzulinskog receptora te



Slika 2. Model aktivacije imunološkog sustava u visceralnom masnom tkivu

aktivacijom, diferencijacijom i privlačenjeme drugih proupalnih stanica iz cirkulacije što pospješuje razvoj upalnog procesa, rezistencije na inzulin, šećerne bolesti tipa 2 i brojnih komplikacija.

Današnje liječenje rezistencije na inzulin i šećerne bolesti tipa 2 u debljini uglavnom se svodi na niskokaloričnu dijetu, fizičku aktivnost i kontrolu razine glukoze u krvi putem različitih lijekova koji ugalvnom djeluju na stabilizaciju i povećanje razine inzulina u krvi ili na smanjenje rezistencije na inzulin u perifernim tkivima. No, još uvijek se ne vodi dovoljno računa o liječenju upalne komponente ove bolesti koja stoji u pozadini razvoja rezistencije na inzulin i brojnih drugih komplikacija. Tek u posljednje vrijeme pokrenuto je nekoliko opsežnih kliničkih studija u kojima se koriste različiti inhibitori proupalnih citokina (protutijela na TNFα i IL1β, antagonisti IL1β) i signalnih putova (protutijela na IL1R, salicilati) [16]. Neke od njih već pokazuju blagotvoran učinak u prevenciji šećerne bolesti tipa 2 i njegovih komplikacija, te je za očekivati da će buduće liječenje rezistencije na inzulin i prevencija šećerne bolesti tipa 2 biti zasnovana i na suzbijanju upalne komponente bolesti. Daljnja saznanja o molekularnim mehanizmima aktivacije imunološkog sustava u visceralnom masnom tkivu nakon visokokalorične prehrane doprinijeti će otkrivanju novih ciljeva za učinkovitiju terapiju rezistencije na inzulin te prevenciju šećerne bolesti tipa 2 i njezinih komplikacija.

## Literatura

- [1] Stevens, G.A., *et al.* National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Population health metrics* **10**, 22 (2012).
- [2] Danaei, G., *et al.* National, regional, and global trends in fasting plasma glucose and diabetes prevalence since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 370 country-years and 2.7 million participants. *Lancet* **378**, 31-40 (2011).
- [3] Sartipy, P. & Loskutoff, D.J. Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **100**, 7265-7270 (2003).
- [4] Steppan, C.M., *et al.* The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* **409**, 307-312 (2001).
- [5] Yamauchi, T., *et al.* The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature medicine* **7**, 941-946 (2001).
- [6] Ozcan, U., *et al.* Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* **306**, 457-461 (2004).
- [7] Furukawa, S., *et al.* Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation* **114**, 1752-1761 (2004).
- [8] Cramer, T., *et al.* HIF-1 $\alpha$  is essential for myeloid cell-mediated inflammation. *Cell* **112**, 645-657 (2003).
- [9] Urano, F., *et al.* Coupling of stress in the ER to activation of JNK protein kinases by transmembrane protein kinase IRE1. *Science* **287**, 664-666 (2000).
- [10] Xu, H., *et al.* Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* **112**, 1821-1830 (2003).
- [11] Johnson, A.R., Milner, J.J. & Makowski, L. The inflammation highway: metabolism accelerates inflammatory traffic in obesity. *Immunological reviews* **249**, 218-238 (2012).
- [12] Hotamisligil, G.S. Inflammation and metabolic disorders. *Nature* **444**, 860-867 (2006).
- [13] Williamson, R.T. On the Treatment of Glycosuria and Diabetes Mellitus with Sodium Salicylate. *British medical journal* **1**, 760-762 (1901).
- [14] Hotamisligil, G.S., Shargill, N.S. & Spiegelman, B.M. Adipose expression of tumor necrosis factor- $\alpha$ : direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science* **259**, 87-91 (1993).
- [15] Weisberg, S.P., *et al.* Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue. *The Journal of clinical investigation* **112**, 1796-1808 (2003).
- [16] Donath, M.Y. & Shoelson, S.E. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nature reviews. Immunology* **11**, 98-107 (2011).

- [17] Solinas, G. & Karin, M. JNK1 and IKKbeta: molecular links between obesity and metabolic dysfunction. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology* **24**, 2596-2611 (2010).
- [18] Olefsky, J.M. & Glass, C.K. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. *Annual review of physiology* **72**, 219-246 (2010).
- [19] Gao, Z., et al. Serine phosphorylation of insulin receptor substrate 1 by inhibitor kappa B kinase complex. *The Journal of biological chemistry* **277**, 48115-48121 (2002).
- [20] Ozes, O.N., et al. A phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/mTOR pathway mediates and PTEN antagonizes tumor necrosis factor inhibition of insulin signaling through insulin receptor substrate-1. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **98**, 4640-4645 (2001).
- [21] Emanuelli, B., et al. SOCS-3 is an insulin-induced negative regulator of insulin signaling. *The Journal of biological chemistry* **275**, 15985-15991 (2000).
- [22] Kawazoe, Y., et al. Signal transducer and activator of transcription (STAT)-induced STAT inhibitor 1 (SSI-1)/suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) inhibits insulin signal transduction pathway through modulating insulin receptor substrate 1 (IRS-1) phosphorylation. *The Journal of experimental medicine* **193**, 263-269 (2001).
- [23] Stephens, J.M. & Pekala, P.H. Transcriptional repression of the GLUT4 and C/EBP genes in 3T3-L1 adipocytes by tumor necrosis factor-alpha. *The Journal of biological chemistry* **266**, 21839-21845 (1991).
- [24] Ruan, H., Hachohen, N., Golub, T.R., Van Parijs, L. & Lodish, H.F. Tumor necrosis factor alpha suppresses adipocyte-specific genes and activates expression of preadipocyte genes in 3T3-L1 adipocytes: nuclear factor-kappaB activation by TNF-alpha is obligatory. *Diabetes* **51**, 1319-1336 (2002).
- [25] Chen, Q., et al. Inducible microRNA-223 down-regulation promotes TLR-triggered IL-6 and IL-1beta production in macrophages by targeting STAT3. *PloS one* **7**, e42971 (2012).
- [26] Talukdar, S., et al. Neutrophils mediate insulin resistance in mice fed a high-fat diet through secreted elastase. *Nature medicine* **18**, 1407-1412 (2012).
- [27] Nishimura, S., et al. CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature medicine* **15**, 914-920 (2009).
- [28] Winer, D.A., et al. B cells promote insulin resistance through modulation of T cells and production of pathogenic IgG antibodies. *Nature medicine* **17**, 610-617 (2011).
- [29] Wu, D., et al. Eosinophils sustain adipose alternatively activated macrophages associated with glucose homeostasis. *Science* **332**, 243-247 (2011).
- [30] Lynch, L., et al. Adipose tissue invariant NKT cells protect against diet-induced obesity and metabolic disorder through regulatory cytokine production. *Immunity* **37**, 574-587 (2012).

- [31] Molofsky, A.B., *et al.* Innate lymphoid type 2 cells sustain visceral adipose tissue eosinophils and alternatively activated macrophages. *The Journal of experimental medicine* **210**, 535-549 (2013).
- [32] Schipper, H.S., *et al.* Natural killer T cells in adipose tissue prevent insulin resistance. *The Journal of clinical investigation* **122**, 3343-3354 (2012).
- [33] Han, M.S., *et al.* JNK expression by macrophages promotes obesity-induced insulin resistance and inflammation. *Science* **339**, 218-222 (2013).
- [34] Kruse, P.H., Matta, J., Ugolini, S. & Vivier, E. Natural cytotoxicity receptors and their ligands. *Immunology and cell biology* **92**, 221-229 (2014).
- [35] Gazit, R., *et al.* Lethal influenza infection in the absence of the natural killer cell receptor gene *Ncr1*. *Nature immunology* **7**, 517-523 (2006).
- [36] Gur, C., *et al.* The activating receptor NKp46 is essential for the development of type 1 diabetes. *Nature immunology* **11**, 121-128 (2010).

### **The Immune Mechanisms of the Visceral Adipose Tissue Inflammation in Obesity as the Underlying Cause of Development of Diabetes Mellitus Type 2 and its Complications**

#### **Summary**

Obesity represents a global medical challenge because of high incidence in the human population and numerous health complications. Insulin resistance and development of Diabetes Mellitus type 2 are the most common complications of obesity. It is well accepted that low intensity chronic inflammation of visceral adipose tissue represents key event that links insulin resistance, incidence of Diabetes Mellitus type 2 and obesity. High fat diet and accumulation of lipids cause hypertrophy of adipocytes. This creates numerous metabolic and other changes („metabolic stress“) in these cells and causes consequent activation of the immune system. Accumulation of proinflammatory immune cells in the visceral adipose tissue as well as their secretion of proinflammatory cytokines induce systemic insulin resistance. However, signals and molecular mechanisms that cause activation of the immune system and inflammation in visceral adipose tissue of obese persons are largely not known. In this paper we gave an overview on the role of the immune system in development of chronic inflammation in obese visceral adipose tissue as well as a summary of our recent results on the role of NK cells in this process.

**Key words:** obesity; visceral adipose tissue; inflammation; insulin resistance; Diabetes Mellitus type 2; immune system; NK cells.

*Adresa za dopisivanje / Corresponding author:*

Prof. dr. sc. Bojan Polić

Sveučilište u Rijeci

Medicinski fakultet

Braće Branchetta 20, 51 000 Rijeka

e-mail: bojan.polic@medri.uniri.hr

## BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR AND METABOLIC SYNDROME

*Nela Pivac<sup>1</sup>, Matea Nikolac Perković<sup>1</sup>, Gordana Nedić Erjavec<sup>1</sup>*

<sup>1</sup> Laboratory for Molecular Neuropsychiatry, Division of Molecular Medicine,  
Ruđer Bošković Institute, Zagreb, Croatia

### Summary

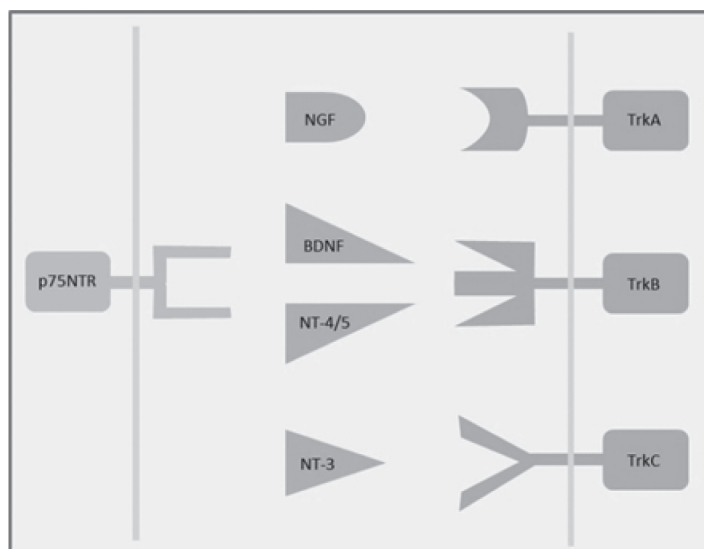
Metabolic syndrome (MetS) is a cluster of symptoms (hypertension, dysglycaemia, central obesity, elevated triglyceride levels, low high-density lipoprotein-cholesterol levels, insulin resistance) that increases the risk of cardiovascular disease, stroke and diabetes. MetS and other metabolic disorders are precipitated by the complex interplay between environmental factors and life style such as physical inactivity and an unhealthy diet, dysfunctions in various genes, numerous cells and specific regions, and multiple biological pathways. The interaction between these environmental factors, particular genes, and various deregulated systems underlay the pathogenic mechanisms involved in development of MetS. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) is a neurotrophin that primarily regulates neurogenesis, neuroplasticity, neuronal development, neuronal survival and function, response to stress, and noradrenergic, dopaminergic and serotonergic neurotransmission in neural tissues. It is also involved in the regulation of feeding behavior, intake of food, metabolism, the expenditure of energy, homeostasis of energy and glucose, and cardiovascular homeostasis. The association between BDNF and MetS is still not clear. The precise elucidation of the mechanism, by which BDNF influences homeostatic pathways and regulation of energy balance, feeding behavior, body weight gain, features associated with MetS, and MetS, will offer a possibility to find new targets and new therapeutic strategies to fight obesity and MetS.

**Keywords:** metabolic syndrome; brain-derived neurotrophic factor.

## INTRODUCTION

### Brain-derived neurotrophic factor (BDNF)

Neurotrophin family consists of 5 proteins: nerve growth factor (NGF), brain-derived neurotrophic factor (BDNF), neurotrophin-3 (NT-3), neurotrophin-4/5 (NT-4/5) and neurotrophin-6 (NT-6). All these neurotrophins have similar structures, sharing about 50% amino acid identity, and they interact with two types of receptors (Fig. 1). Family of tropomyosin-receptor-kinases (Trk) consists of three different types of receptors: TrkA, TrkB and TrkC. All neurotrophins act via their preferred Trk receptors, but they can also bind and act via the pan neurotrophin receptor (p75NTR), activating other signaling pathways (Fig. 1). Neurotrophins play an important role in embryogenesis and organogenesis and they regulate synaptic activity, the synthesis of neurotransmitters and synaptic plasticity in adults.



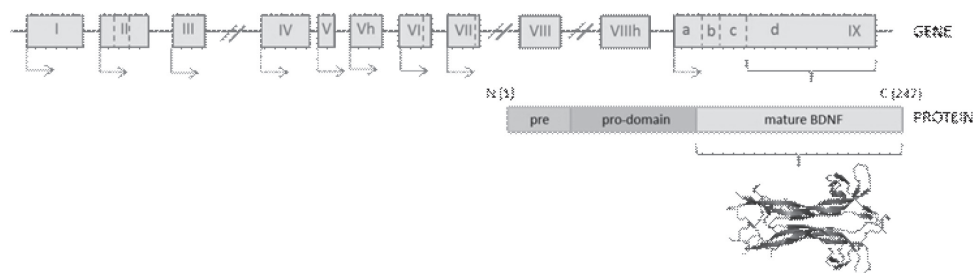
**Fig. 1.** Neurotrophins and their receptors.

NGF: nerve growth factor, BDNF: brain-derived neurotrophic factor, NT-3: neurotrophin-3, NT-4/5: neurotrophin-4/5, TrkA, TrkB, TrkC: different types of tropomyosin-receptor-kinases (Trk) .

Both BDNF and TrkB mRNAs and proteins are widely distributed in the central nervous system (CNS), particularly in the hippocampus. [1] BDNF has an important role during the neuronal development. It promotes the survival and differentiation of specific neuronal populations in the central and peripheral nervous systems, and it is also involved in the regulation of the axo-

nal growth and in the modulation of dendrite growth and morphology. [2,3] In adult organisms, BDNF continues to play an important role in regulating the synaptic transmission and plasticity. Mammalian brain has the capacity to adapt as a response to external influences and different new experiences. This ability is a result of an enviable capacity of the chemical synaptic transmission for up-or down-modulations in the amplitude of the synaptic response. This capacity, known as synaptic plasticity, is crucial in the processes of learning and memory. [4] BDNF is important in the process known as long-term potentiation, a form of synaptic plasticity characterized by sustained increase in the strength of signal transmission between two neurons. [5,6] This process is also considered a cellular equivalent of learning and memory. BDNF promotes long-term potentiation [7] through both pre- and postsynaptic mechanisms [8], but it also regulates long-term depression, a mechanism for the reduction of synaptic strength. ProBDNF enhances long-term depression acting via p75NTR, which is dependent on N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. [9] BDNF function has been associated with different neurodegenerative, neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders, all characterized by deficiencies in synaptic plasticity. [10-13] In the adult organism, BDNF is widely distributed in the nervous system, with the highest level of expression in the hippocampus, amygdala, cerebral cortex and hypothalamus [1,14] BDNF is also present in peripheral non-neural tissues and systemic circulation which makes it an important factor in energy homeostasis and cardiovascular regulation. It is still an open question whether BDNF is able to cross the blood-brain barrier [15,16] and is there a correlation between central and peripheral BDNF levels.

BDNF transcription, protein synthesis and secretion are well regulated mechanisms which allow regulation of BDNF availability and function at specific cellular locations. [17,18] The gene coding for BDNF consists of 11 alternative exons (Fig. 2), extending over 70 kb, with a single exon IX coding for the entire proBDNF protein. [14]



**Fig. 2.** Structure of the human BDNF gene and protein.

Exons are shown as boxes and introns as lines. Arrows indicate the transcription start sites. Vertical dashed lines indicate alternative splicing sites.

Transcription of BDNF can be initiated by total of nine tissue-specific functional promoters that could also be regulated in a developmental, cell-type-specific, and activity-dependent manner. [14] Expression patterns of different exons result in about 34 different transcripts as a response to different stimuli. [19] There are also antisense transcripts transcribed from the BDNF gene locus in tissue-specific manner. [20,14] This antiBDNF gene has 10 exons and one functional promoter site and its noncoding transcripts form dsRNA duplexes with BDNF transcripts which may represent one of the methods for regulating BDNF expression in human brain. [14] All BDNF mRNA transcripts possess multiple 5' upstream translation initiation codons (uAUGs). uAUGs, together with the upstream open reading frames (uORFs), could act as additional mechanisms for controlling BDNF synthesis. [21,22]

BDNF, like other neuropeptides, is synthesized as a pre-proprotein (pre-proBDNF), which is targeted to endoplasmic reticulum (ER) by the N-terminal signal-sequence. After the cleavage of the pre-domain, proBDNF is folded and packaged in the Golgi apparatus (GA). [23] Mature BDNF, as well as all other neurotrophins, arises from the precursor form of the protein (proBDNF) after proteolytic cleavage of prodomain (Fig. 2). Both forms of BDNF are secreted from pre- and postsynaptic structures by activity-dependent exocytosis or constitutive release pathway. [24-27] Proneurotrophins are thought to promote apoptosis through p75NTR receptor [28-30] Such effect is completely opposite effect to the action of the mature neurotrophins. Mature BDNF preferentially promotes TrkB receptor dimerization and stimulates autophosphorylation on multiple tyrosine residues, creating specific binding sites for different target proteins. Signaling of BDNF through the TrkB receptor activates downstream signaling pathways that support neuronal survival and leads to opposite effects on synaptic plasticity compared to proBDNF. Activated TrkB receptors are capable of triggering a number of signal transduction cascades including mitogen-activated protein kinase (MAPK) phosphatidylinositol 3-kinase (PI3K) and phospholipase C gamma (PLC $\gamma$ ) signaling pathways [31,32]. ProBDNF binds the p75NTR receptor and activates a number of different signaling molecules including the transcription factor NF- $\kappa$ B, c-Jun N-terminal kinase (JNK) and RhoA. In general, activated receptors initiate a signaling cascade that relays information to the nucleus and alters gene expression. BDNF is mainly targeted to the regulated secretion pathway. [33,34] Trafficking of BDNF in dendrites and its synaptic localization depend on the prodomain. A single nucleotide polymorphism (SNP), located in the prodomain sequence at nucleotide 196 (G/A) and producing an amino acid substitution (Valine to Methionine) at codon 66 (Val66Met; rs 6265), affects dendritic trafficking of BDNF. [35,36] This polymor-

phism affects BDNF sorting mechanisms and BDNF Met variant has an abnormal distribution in the cell body and dendrites, which results in decreased secretion of BDNF. [35,36] A possible cause of the impaired Met-BDNF secretion could be a weaker interaction of this BDNF variant with sortilin. [37] BDNF is ultimately sorted in one of two secretion pathways, the regulated or constitutive pathway. Proteolytic cleavage of the BDNF prodomain can happen along both pathways by enzymes such as furin or pro-convertases or BDNF can be secreted as proBDNF and then cleaved by extracellular proteases like metalloproteinases and plasmin. [23,33,38] If proBDNF is not cleaved, it can selectively bind p75NTR receptors activating pro-apoptotic signaling pathways. [28-30]

BDNF was discovered in 1982 [39], as the second member of the neurotrophin family, and since then it was associated with different functions in brain development, physiology, and pathology. Being the most prevalent growth factor in CNS and due to its diverse functions and complex modes of action, BDNF represents a very interesting target molecule for various future research efforts.

## Metabolic syndrome

According to the Global Health Observatory (GHO), around 2.8 million people worldwide die each year as a result of being overweight or obese. Prevalence of the metabolic syndrome (MetS) in Europe, Asia, Australia, and North and South America ranges between 9.6% and 55.7% or between 13.4% and 70.0%, depending on criteria. [40] MetS designates a set of interrelated risk factors for diabetes and cardiovascular disease (CVD), such as dysglycaemia, raised blood pressure, elevated triglyceride levels, low high-density lipoprotein (HDL) cholesterol levels and central adiposity. It can be diagnosed according to different sets of criteria. First set of criteria was brought by the World Health Organization (WHO) [41] and according to these criteria, the diagnosis of MetS is made when insulin resistance, as obligatory, and 2 additional risk factors (obesity, hypertension, high triglyceride level, reduced HDL-cholesterol level, microalbuminuria) are present. The European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) proposed an alternative definition, named the insulin resistance syndrome. [42] While in WHO definition patients with type 2 diabetes mellitus were not excluded from the diagnosis, the EGIR definition applies only to non-diabetic population and hyperinsulinaemia. Another major criteria are those defined by the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP/ATP III). [43] These criteria do not insist on demonstration of insulin resistance or some other obligatory factor, but instead, the diagnosis is established when 3 out of 5 (abdominal obesity, elevated triglyceride, reduced HDL-cholesterol, elevated blood pressure, elevated fasting glucose) factors are

present. There are two more sets of criteria for MetS. The one proposed by the International Diabetes Federation (IDF) [44] emphasizes abdominal obesity as obligatory factor with 4 more factors identical to those provided by NCEP/ATP III. On the other hand, The American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) [45], does not mandate abdominal obesity as a required risk factor, and the remaining 4 risk factors are identical to those of the IDF. Overview of definitions according to different organizations is given in Table 1.

**Table 1: Clinical criteria for metabolic syndrome**

|                 | WHO                                                                                                   | EGIR                                                                                                     | NCEP/ATP III                                                                                          | IDF                                                                                                                                                                                            |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                 | Insulin resistance and/or diabetes type 2 and two or more of the following factors:                   | Hyperinsulinaemia and two or more of the following factors:                                              | Three or more of the following factors:                                                               | Abdominal obesity and two or more of the following factors:                                                                                                                                    |
| Central obesity | waist to hip ratio > 0.90 for men, > 0.85 for women and/or BMI > 30 kg/m <sup>2</sup>                 | waist circumference ≥ 94 cm for men, ≥ 80 cm for women                                                   | waist circumference > 102 cm for men, > 88 cm for women                                               | waist circumference ≥ 94 cm for men, ≥ 80 cm for women (Europe, Middle East, Mediterranean, Sub-Saharan African); ≥ 90 cm for men, ≥ 80 cm for women (Asia, Ethnic Central and South American) |
| Blood pressure  | SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg                                                                   | SBP ≥ 140 mmHg and/or DBP ≥ 90 mmHg                                                                      | SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg                                                                   | SBP ≥ 130 mmHg and/or DBP ≥ 85 mmHg and/or treatment of hypertension                                                                                                                           |
| Dyslipidaemia   | plasma triglycerides ≥ 1.7 mmol/l and/or HDL cholesterol < 0.9 mmol/l for men, < 1.0 mmol/l for women | plasma triglycerides > 2.0 mmol/l and/or HDL cholesterol < 1.0 mmol/l and/or treatment for dyslipidaemia | plasma triglycerides ≥ 1.7 mmol/l and/or HDL cholesterol < 1.0 mmol/l for men, < 1.3 mmol/l for women | plasma triglycerides ≥ 1.7 mmol/l and/or HDL cholesterol < 1.0 mmol/l for men, < 1.3 mmol/l for women and/or treatment for dyslipidaemia                                                       |

| Dysglycemia        | FPG $\geq 6.1$ mmol/l ( $\geq 5.6$ mmol/l for venous or capillary whole blood)                              | FPG $\geq 6.1$ mmol/l ( $\geq 5.6$ mmol/l for venous or capillary whole blood)       | FPG $\geq 6.1$ mmol/l | FPG $\geq 5.6$ mmol/l or diagnosed type 2 diabetes |
|--------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|----------------------------------------------------|
| Insulin resistance | under HIGC, glucose uptake below lowest quartile for background population                                  | fasting insulin concentration above the upper quartile for the non-diabetic subjects | /                     | /                                                  |
| Other factors      | microalbuminuria (urinary albumin excretion rate $\geq 20$ mg/min or albumine/creatinine ratio $> 30$ mg/g) | /                                                                                    | /                     | /                                                  |

BMI = body mass index; SBP = systolic blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; FPG = fasting plasma glucose; HIGC = hyperinsulinaemic euglycaemic clamp

Primary clinical outcome of MetS is particular CVD, but most people with MetS have insulin resistance, which confers to increased risk for type 2 diabetes. [46] Once the diabetes becomes clinically apparent, CVD risk increases even more. Furthermore, it seems that individuals with MetS have an increased risk of other conditions, such as polycystic ovary syndrome in women, fatty liver, cholesterol gallstones, asthma, sleep disturbances and certain types of cancer. [47] Components of the MetS (hypertension, dyslipidemia, obesity, disrupted tolerance to glucose) are significantly associated with increased risk for CVD and stroke. [48-51] MetS and its components are associated with life style, alcohol abuse, smoking, exercise, various CVD but also neuropsychiatric disorders and disease- and therapy-related factors, especially the use of antipsychotic drugs. [52,53]

Etiology of MetS is still not completely clear. There are several factors shown to be included in such complex pathophysiology as MetS. Apparently, the most important factors are sugar rich diet [54], sedentary behavior [55], poor physical activity in general [56], genetics [57], mood disorders and/or psychotropic medication use [58] and excessive alcohol use. [59] MetS and other metabolic disorders are usually precipitated by the complex interplay between envi-

ronmental factors and life style such as physical inactivity and an unhealthy diet, dysfunctions in various genes, numerous cells and specific regions, and multiple biological pathways. Similarly to other complex disorders [60], the interaction between these environmental factors, particular genes, and various deregulated systems underlay the pathogenic mechanisms involved in development of MetS.

### **BDNF and metabolic syndrome**

Neurotrophin BDNF, with a known neurotrophic functions, has gained much attention in the investigations of metabolic disorders, including obesity and MetS. Although BDNF primarily regulates neurogenesis, neuroplasticity, neuronal development, survival and function, but also response to stress, and modulates noradrenergic, dopaminergic and serotonergic neurotransmission in neural tissues [61], because of its location in the hypothalamus, and other non-neural tissues, it is also involved in the regulation of many physiological processes including feeding behavior, intake of food, metabolism, the expenditure of energy, homeostasis of energy and glucose, and cardiovascular homeostasis. [62-65] BDNF is involved in the pathogenesis of cardiometabolic diseases since it is also synthesized in non-neural cell types such as developing heart, atherosclerotic vessels, macrophages, endothelial cells and vascular smooth muscle cells, i.e. in non-immune and immune cells involved in the atherogenesis, inflammation, glucose and insulin metabolism, and atherosclerosis. [64] Therefore, these data imply a potential role of BDNF mature protein and BDNF gene in the development of increased BMI, obesity and metabolic and cardiovascular disorders including MetS.

In a comprehensive study, Golden et al. [63] evaluated the association between plasma BDNF levels with various components of the metabolic syndrome and coronary disease in participants from the Baltimore Longitudinal Study of Aging (BLSA). This study was a prospective study that followed healthy older volunteers from community who were without long-term chronic disease, severe allergies or uncontrolled medical conditions at the beginning of the enrollment. Plasma BDNF levels were significantly lower in male than in female seventy years old subjects, and was inversely associated with age in both sexes, since older age was associated with reduced plasma BDNF levels. The main and unexpected finding of this study was the association between increased plasma BDNF levels and different risk factors for coronary disease and MetS in all subjects. [63] In older men, increased BDNF levels were found in subjects with increased diastolic blood pressure, elevated triglyceride concentrations, available testosterone levels, free triiodothyronine levels and increased glucose

levels 120 minutes after an oral glucose bolus. The presence of the impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance is one of the criteria for MetS, which also increases the risk for type 2 diabetes mellitus. [66] Elevated free triiodothyronine levels, with reduced free thyroxine levels and higher fT3-to-fT4 ratio were associated with various markers of metabolic and cardiovascular risk factors in healthy euthyroid middle-aged men and women. [67] Higher BDNF levels in men were associated with lower levels of the sex hormone binding globulin, and lower plasma adiponectin levels. [63] Reduced levels of the sex hormone binding globulin, that binds circulating testosterone, together with decreased total testosterone levels, were found to be associated with all components (waist circumference, triglycerides, HDL-cholesterol, hypertension and glucose) of MetS in a large sample of community-dwelling older men. [68]. Lower circulating adiponectin levels were associated with increased visceral fat tissue, insulin resistance, hyperlipidemia, hypertension, diabetes mellitus, atherosclerosis and MetS. [69] In older women, increased BDNF levels were associated with increased diastolic blood pressure, higher LDL-cholesterol and cholesterol levels, and elevated fat mass and increased BMI. [63] Therefore, this study provided evidence that higher levels of plasma BDNF in older men and women were significantly associated with various risk factors of obesity, MetS and CVD. [63] These increased plasma BDNF levels might reflect an inflammatory state associated with greater adiposity, or might suggest that BDNF in plasma regulates lipid metabolism and blood pressure control. The exact mechanism by which BDNF regulates metabolic and cardiovascular health is at present unclear, however, increases in plasma BDNF levels might either be causative to underlying pathology or compensatory mechanisms associated with disturbed lipid and blood pressure homeostasis. [63]

In contrast to results from the Baltimore study [63], study that used patients with angina pectoris from the Chinese origin detected the association between low plasma BDNF levels and increased triglycerides and LDL-cholesterol levels, decreased HDL-cholesterol level, and presence of diabetes mellitus.[70] This study found that plasma BDNF levels were positively associated with HDL- cholesterol level and platelet count, and negatively with male sex and age. During a follow-up of 48 months, patients with low plasma BDNF levels had significantly higher probability of experiencing major coronary event and significantly higher probability of all-cause mortality than patients with normal or higher plasma BDNF levels. [70] Therefore, these results suggest that plasma BDNF provided more prognostic information of the cardiovascular disease than C-reactive protein, and that plasma BDNF level might be used as a useful tool of adverse prognosis in patients with angina pectoris. [70] A potential role of BDNF in the pathogenesis of atherosclerotic CVD was confirmed since redu-

ced serum BDNF levels were found in acute coronary syndrome in Caucasian non-obese and non-diabetic subjects. [71] Serum BDNF was positively correlated with BMI, total cholesterol, and triglyceride levels in healthy Korean men, but inversely with maximal oxygen consumption and heart rate reserve, suggesting its involvement in cardiorespiratory fitness. [72] In contrast to previously cited data, plasma BDNF levels did not differ significantly between obese and non-obese subjects, while lipopolysaccharide -induced BDNF production was greater in supernatants of the peripheral blood mononuclear cells of obese compared to non-obese groups, suggesting the regulatory role of peripheral blood mononuclear cells derived BDNF in energy homeostasis. [73] Since plasma BDNF was positively correlated with plasma IL-6 production in obese subjects compared to the non-obese subjects, and lipopolysaccharide -induced pro-inflammatory cytokine IL-6 levels were related to lipopolysaccharide -induced BDNF levels, these data indicate that the interaction between BDNF and IL-6 might be involved in the protection of neuronal damage induced by obesity. [73]

In the study performed in Bangkok, Thailand, plasma BDNF levels, and BDNF Val66Met functional polymorphism were determined in healthy subjects and in subjects with MetS, defined according to the modified NCEP/ATP III definition. [65] There was no significant difference in the serum BDNF levels between subjects without and with MetS, but serum BDNF levels were significantly correlated with age, arm circumference, and triceps skin-fold thickness. When evaluating the association between the functional polymorphism of the BDNF gene, BDNF Val66Met and MetS, the distribution of the BDNF Val/Val, Val/Met or Met/Met genotypes, or BDNF Val or Met allele did not differ significantly between subjects with or without MetS. In addition, BDNF Val66Met was not significantly associated with any (systolic or diastolic blood pressure, glucose, insulin, triglycerides levels, HDL-cholesterol levels, or waist circumference) of the metabolic features in healthy individuals or in individuals with MetS from Thai origin. [65]

A significant body of evidence provided data on the vascular and metabolic effects of BDNF, suggesting its possible control of CVD and metabolic diseases. [71,70,72,64,74,53] As recently reviewed [53], the metabotropic potential of BDNF is supported by the facts that BDNF is synthesized and released from pancreatic beta cells and it is an anorexic agent that suppresses food intake. In addition, adipose tissue cells secrete adipokines as well as BDNF. BDNF shows insulin-tropic effect, and improves glucose and lipid profile in experimental diabetes and obesity, and also improves metabolic disturbances in experimental MetS. Blood BDNF levels were reduced in patients with MetS or coronary syndromes. [53] In animal models, such as BDNF-deficient mice, mice with global BDNF haploinsufficiency and mice with depletion of BDNF in specific brain

regions, the increase of food intake, increased body weight, hyperleptinemia, hyperinsulinemia and hyperglycemia occur. [74] All these data confirm that BDNF is essential player in the central control of feeding and that the effects of BDNF are achieved either by increasing anorexigenic signaling pathways, or by affecting the brain regions and circuits that regulate feeding. [74]

## CONCLUSION

The precise elucidation of the mechanism, by which BDNF influences homeostatic pathways and regulates energy balance, feeding behavior, body weight gain, features associated with MetS, and MetS will offer a possibility to find new targets and new therapeutic strategies to fight obesity and MetS.

## References:

- [1] Conner JM, Lauterborn JC, Yan Q, et al. Distribution of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) protein and mRNA in the normal adult rat CNS: Evidence for anterograde axonal transport. *J Neurosci.* 1997, 17: 2295-313.
- [2] Bibel M, Barde YA. Neurotrophins: key regulators of cell fate and cell shape in the vertebrate nervous system. *Gene Dev.* 2000, 14: 2919-37.
- [3] Binder DK, Scharfman HE. Brain-derived neurotrophic factor. *Growth Factors.* 2004, 22: 123-31.
- [4] Silva AJ. Molecular and cellular cognitive studies of the role of synaptic plasticity in memory. *J Neurobiol.* 2003, 54: 224-37.
- [5] Schuman EM. Neurotrophin regulation of synaptic transmission. *Curr Opin Neurobiol.* 1999, 9: 105-9.
- [6] Schinder AF, Poo MM. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 2000, 23: 639-45.
- [7] Xu BJ, Gottschalk W, Chow A, et al. The role of brain-derived neurotrophic factor receptors in the mature hippocampus: Modulation of long-term potentiation through a presynaptic mechanism involving TrkB. *J Neurosci.* 2000, 20: 6888-97.
- [8] Gartner A, Polnau DG, Staiger V, et al. Hippocampal long-term potentiation is supported by presynaptic and postsynaptic tyrosine receptor kinase B-mediated phospholipase C gamma signaling. *J Neurosci.* 2006, 26: 3496-504.
- [9] Woo NH, Teng HK, Siao CJ, et al. Activation of p75(NTR) by proBDNF facilitates hippocampal long-term depression. *Nat Neurosci.* 2005, 8: 1069-77.
- [10] Alberch J, Perez-Navarro E, Canals JM. Neurotrophic factors in Huntington's disease. *Prog Brain Res.* 2004, 146: 195-229.
- [11] Mattson MP, Maudsley S, Martin B. BDNF and 5-HT: a dynamic duo in age-related neuronal plasticity and neurodegenerative disorders. *Trends Neurosci.* 2004, 27: 589-94.

- [12] *Arancio O, Chao MV.* Neurotrophins, synaptic plasticity and dementia. *Curr Opin Neurobiol.* 2007, 17: 325-30.
- [13] *Mattson MP.* Glutamate and Neurotrophic Factors in Neuronal Plasticity and Disease. *Ann Ny Acad Sci.* 2008, 1144: 97-112.
- [14] *Pruunsild P, Kazantseva A, Aid T, et al.* Dissecting the human BDNF locus: Bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics.* 2007, 90: 397-406.
- [15] *Pan WH, Banks WA, Fasold MB, et al.* Transport of brain-derived neurotrophic factor across the blood-brain barrier. *Neuropharmacology.* 1998, 37: 1553-61.
- [16] *Martin B, Pearson M, Kebejian L, et al.* Sex-dependent metabolic, neuroendocrine, and cognitive responses to dietary energy restriction and excess. *Endocrinology.* 2007, 148: 4318-33.
- [17] *Chiaruttini C, Sonego M, Baj G, et al.* BDNF mRNA splice variants display activity-dependent targeting to distinct hippocampal laminae. *Mol Cell Neurosci.* 2008, 37: 11-9.
- [18] *Tongiorgi E.* Activity-dependent expression of brain-derived neurotrophic factor in dendrites: Facts and open questions. *Neurosci Res.* 2008, 61: 335-46.
- [19] *Gabriele B, Enrico T.* BDNF splice variants from the second promoter cluster support cell survival of differentiated neuroblastoma upon cytotoxic stress. *J Cell Sci.* 2009, 122: 36-43.
- [20] *Liu QR, Walther D, Drgon T, et al.* Human brain derived neurotrophic factor (BDNF) genes, splicing patterns, and assessments of associations with substance abuse and Parkinson's disease. *Am J Med Genet B.* 2005, 134B: 93-103.
- [21] *Kidane AH, Heinrich G, Dirks RPH, et al.* Differential Neuroendocrine Expression of Multiple Brain-Derived Neurotrophic Factor Transcripts. *Endocrinology.* 2009, 150: 1361-8.
- [22] *Cohen-Cory S, Kidane AH, Shirkey NJ, et al.* Brain-derived neurotrophic factor and the development of structural neuronal connectivity. *Dev Neurobiol.* 2010, 70: 271-88.
- [23] *Lu B.* Pro-region of neurotrophins: Role in synaptic modulation. *Neuron.* 2003, 39: 735-8.
- [24] *Hartmann M, Heumann R, Lessmann V.* Synaptic secretion of BDNF after high-frequency stimulation of glutamatergic synapses. *Embo J.* 2001, 20: 5887-97.
- [25] *Kohara K, Kitamura A, Morishima M, et al.* Activity-dependent transfer of brain-derived neurotrophic factor to postsynaptic neurons. *Science.* 2001, 291: 2419-23.
- [26] *Kojima M, Takei N, Numakawa T, et al.* Biological characterization and optical imaging of brain-derived neurotrophic factor-green fluorescent protein suggest an activity-dependent local release of brain-derived neurotrophic factor in neurites of cultured hippocampal neurons. *J Neurosci Res.* 2001, 64: 1-10.
- [27] *Lessmann V, Brigadski T.* Mechanisms, locations, and kinetics of synaptic BDNF secretion: An update (vol 65, pg 11, 2009). *Neurosci Res.* 2009, 65: 316-7.

- [28] Lee R, Kermani P, Teng KK, et al. Regulation of cell survival by secreted proneurotrophins. *Science*. 2001, 294: 1945-8.
- [29] Nykjaer A, Lee R, Teng KK, et al. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature*. 2004, 427: 843-8.
- [30] Teng HK, Teng KK, Lee R, et al. ProBDNF induces neuronal apoptosis via activation of a receptor complex of p75(NTR) and sortilin. *J Neurosci*. 2005, 25: 5455-63.
- [31] Kaplan DR, Miller FD. Neurotrophin signal transduction in the nervous system. *Curr Opin Neurobiol*. 2000, 10: 381-91.
- [32] Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol*. 2001, 11: 272-80.
- [33] Lessmann V, Gottmann K, Malcangio M. Neurotrophin secretion: current facts and future prospects. *Prog Neurobiol*. 2003, 69: 341-74.
- [34] Wu YJ, Kruttgen A, Moller JC, et al. Nerve growth factor, brain-derived neurotrophic factor, and neurotrophin-3 are sorted to dense-core vesicles and released via the regulated pathway in primary rat cortical neurons. *J Neurosci Res*. 2004, 75: 825-34.
- [35] Egan ME, Kojima M, Callicott JH, et al. The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 2003, 112: 257-69.
- [36] Chen ZY, Patel PD, Sant G, et al. Variant brain-derived neurotrophic factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild-type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *J Neurosci*. 2004, 24: 4401-11.
- [37] Chen ZY, Ieraci A, Teng H, et al. Sortilin controls intracellular sorting of brain-derived neurotrophic factor to the regulated secretory pathway. *J Neurosci*. 2005, 25: 6156-66.
- [38] Pang PT, Teng HK, Zaitsev E, et al. Cleavage of proBDNF by tPA/plasmin is essential for long-term hippocampal plasticity. *Science*. 2004, 306: 487-91.
- [39] Barde YA, Edgar D, Thoenen H. Purification of a New Neurotrophic Factor from Mammalian Brain. *Embo J*. 1982, 1: 549-53.
- [40] Kastorini CM, Millionis HJ, Esposito K, et al. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2011, 57: 1299-313.
- [41] Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998, 15: 539-53.
- [42] alkau B, Charles MA. Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med*. 1999, 16: 442-3.
- [43] Executive Summary of The 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). *JAMA*. 2001, 285: 2486-97.
- [44] *Alberti KG, Zimmet P, Shaw J*. The metabolic syndrome--a new worldwide definition. *Lancet*. 2005, 366: 1059-62.
- [45] *Grundey SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al*. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005, 112: 2735-52.
- [46] *Lorenzo C, Williams K, Hunt KJ, et al*. The National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III, International Diabetes Federation, and World Health Organization definitions of the metabolic syndrome as predictors of incident cardiovascular disease and diabetes. *Diabetes Care*. 2007, 30: 8-13.
- [47] *Grundey SM, Brewer HB, Jr., Cleeman JI, et al*. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004, 109: 433-8.
- [48] *Reid SM, Lawson ML*. Comparison of continuous subcutaneous insulin infusion versus conventional treatment of Type 1 diabetes with respect to metabolic control, quality of life and treatment satisfaction. *Pediatr Res*. 2002, 51: 122a-3a.
- [49] *Lebovitz HE*. The relationship of obesity to the metabolic syndrome. *Int J Clin Pract*. 2003, 18-27.
- [50] *Sowers JR*. Recommendations for special populations: Diabetes mellitus and the metabolic syndrome. *Am J Hypertens*. 2003, 16: 41s-5s.
- [51] *Olijhoek JK, van der Graaf Y, Banga JD, et al*. The Metabolic Syndrome is associated with advanced vascular damage in patients with coronary heart disease, stroke, peripheral arterial disease or abdominal aortic aneurysm. *Eur Heart J*. 2004, 25: 342-8.
- [52] *Dalle Grave R, Calugi S, Centis E, et al*. Lifestyle modification in the management of the metabolic syndrome: achievements and challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010, 3: 373-85.
- [53] *Yanev S, Aloe L, Fiore M, et al*. Neurotrophic and metabotropic potential of NGF and BDNF: Linking cardiometabolic and neuropsychiatric diseases. *World J Pharmacol*. 2013, 2: 92-9.
- [54] *Sturt J*. Higher consumption of sugar-sweetened beverages is associated with increased risk of developing type 2 diabetes or metabolic syndrome. *Evid Based Nurs*. 2011, 14: 35.
- [55] *Edwardson CL, Gorely T, Davies MJ, et al*. Association of sedentary behaviour with metabolic syndrome: a meta-analysis. *PLoS One*. 2012, 7: e34916.
- [56] *Katzmarzyk PT, Leon AS, Wilmore JH, et al*. Targeting the metabolic syndrome with exercise: evidence from the HERITAGE Family Study. *Med Sci Sports Exerc*. 2003, 35: 1703-9.

- [57] Lahiry P, Pollex RL, Hegele RA. Uncloaking the genetic determinants of metabolic syndrome. *J Nutrigenet Nutrigenomics*. 2008, 1: 118-25.
- [58] Vancampfort D, Correll CU, Wampers M, et al. Metabolic syndrome and metabolic abnormalities in patients with major depressive disorder: a meta-analysis of prevalences and moderating variables. *Psychol Med*. 2013, 1-12.
- [59] Sun K, Ren M, Liu D, et al. Alcohol consumption and risk of metabolic syndrome: A meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr*. 2013,
- [60] Gaiteri C, Ding Y, French B, et al. Beyond modules and hubs: the potential of gene coexpression networks for investigating molecular mechanisms of complex brain disorders. *Genes Brain Behav*. 2014, 13: 13-24.
- [61] Noble EE, Billington CJ, Kotz CM, et al. The lighter side of BDNF. *Am J Physiol-Reg I*. 2011, 300: R1053-R69.
- [62] Lebrun B, Bariohay B, Moyse E, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: A minireview. *Auton Neurosci-Basic*. 2006, 126: 30-8.
- [63] Golden E, Emiliano A, Maudsley S, et al. Circulating Brain-Derived Neurotrophic Factor and Indices of Metabolic and Cardiovascular Health: Data from the Baltimore Longitudinal Study of Aging. *Plos One*. 2010, 5:
- [64] Tasci I, Kabul HK, Aydogdu A. Brain derived neurotrophic factor (BDNF) in cardiometabolic physiology and diseases. *Anadolu Kardiyol Der*. 2012, 12: 684-8.
- [65] Suriyaprom K, Tungtrongchitr R, Thawanasom K. Measurement of the levels of leptin, BDNF associated with polymorphisms LEP G2548A, LEPR Gln223Arg and BDNF Val66Met in Thai with metabolic syndrome. *Diabetol Metab Syndr*. 2014, 6:
- [66] Hiserote P, Clearfield MB. Treating risk components of the metabolic syndrome. *J Am Osteopath Assoc*. 2010, 110: 6-13.
- [67] Roef GL, Rietzschel ER, Van Daele CM, et al. Triiodothyronine and Free Thyroxine Levels are Differentially Associated with Metabolic Profile and Adiposity-Related Cardiovascular Risk Markers in Euthyroid Middle-Aged Subjects. *Thyroid*. 2014, 24: 223-31.
- [68] Chubb SAP, Hyde Z, Almeida OP, et al. Lower sex hormone-binding globulin is more strongly associated with metabolic syndrome than lower total testosterone in older men: the Health in Men Study. *Eur J Endocrinol*. 2008, 158: 785-92.
- [69] Matsuzawa Y, Funahashi T, Kihara S, et al. Adiponectin and metabolic syndrome. *Arterioscl Throm Vas*. 2004, 24: 29-33.
- [70] Jiang H, Liu Y, Zhang Y, et al. Association of plasma brain-derived neurotrophic factor and cardiovascular risk factors and prognosis in angina pectoris. *Biochem Bioph Res Co*. 2011, 415: 99-103.
- [71] Manni L, Nikolova V, Vyagova D, et al. Reduced plasma levels of NGF and BDNF in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2005, 102: 169-71.
- [72] Jung SH, Kim J, Davis JM, et al. Association among basal serum BDNF, cardio-respiratory fitness and cardiovascular disease risk factors in untrained healthy Korean men. *Eur J Appl Physiol*. 2011, 111: 303-11.

- [73] Huang CJ, Mari DC, Whitehurst M, et al. Brain-derived neurotrophic factor expression ex vivo in obesity. *Physiol Behav.* 2014, 123: 76-9.
- [74] Rios M. BDNF and the central control of feeding: accidental bystander or essential player? *Trends Neurosci.* 2013, 36: 83-90.

## Moždani neurotrofni čimbenik i metabolički sindrom

### Sažetak

Metabolički sindrom (MetS) je skup simptoma (hipertenzija, disglukemija, središnja pretilost, povišena razina triglicerida, snižana razina kolesterola visoke gustoće, inzulinska rezistencija) koji povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti, moždanog udara i dijabetesa. MetS i drugi metabolički poremećaji su posredovani složenim međudjelovanjem okolišnih čimbenika i načina života kao što su nedostatak fizičke aktivnosti, nezdrava prehrana te poremećaji u djelovanju različitih gena, stanica i specifičnih regija, kao i brojnih bioloških puteva. Upravo je interakcija tih okolišnih čimbenika, pojedinih gena i različitih poremećenih sustava uzrok patogenim mehanizmima uključenim u razvoj MetS-a. Moždani neurotrofni čimbenik (BDNF) je neurotrofin primarno uključen u regulaciju neurogeneze i neuroplastičnosti, razvoja, preživljenja i funkcije neurona, odgovora na stres i noradrenergičke, dopaminergičke i serotonergičke aktivnosti u živčanom tkivu. Također je uključen u nadzor hranjenja, unosa hrane, metabolizma, i potrošnje energije, kao i homeostazu energije i glukoze te kardiovaskularnu homeostazu. Veza između BDNF-a i MetS-a još uvijek nije u potpunosti razjašnjena. Precizno objašnjenje mehanizma kojim BDNF utječe na homeostatske puteve i nadzor energetske ravnoteže, hranjenje, debljanje i ostale komponente MetS-a, kao i na sam MetS, ponudit će mogućnost pronalaženja novih meta i terapijskih strategija u borbi protiv pretilosti i MetS-a.

**Ključne riječi:** metabolički sindrom; moždani neurotrofni čimbenik.

*Adresa za dopisivanje / Corresponding author:*

Prof. dr. sc. Nela Pivac

Laboratory for Molecular Neuropsychiatry

Division of Molecular Medicine,

Ruđer Bošković Institute, Zagreb, Croatia

Bijenička cesta 54, 10 000 Zagreb

e-mail: npivac@irb.hr

## PARADOKS PRETILOSTI TIJEKOM STARENJA I KONTROLA HRANJENJA

*Željka Crnčević Orlić*

Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KBC Rijeka,  
Interna klinika, Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet

### Sažetak

Debljina predstavlja medicinsko i socioekonomsko opterećenje epidemijskih razmjera. Poznati je čimbenik rizika za razvoj mnogih bolesti kao što su kardiovaskularne, metaboličke, ortopedske i maligne bolesti. Međutim, u svim dobnim skupinama nije uvijek prisutan loš ishod ovih bolesti. Posljednjih je godina potvrđeno, osobito u starijih s kroničnim bolestima da je viši ITM uzrokom slabijeg mortaliteta od svih, pa tako i kardiovaskularnih bolesti, negoli što je to u mlađih osoba. Taj je fenomen nazvan „paradoks debljine” ili „inverzna epidemiologija”. Osobe s povećanim indeksom tjelesne mase (ITM), povećanim postotkom masnog tkiva, ili s centralnom debljinom imaju bolju prognozu od mršavih ili pothranjenih s kardiovaskularnim bolestima. Boljem ishodu pridonose mlađa dob, bolji nutritivni status, ne ekstremna pretilost, bolja mišićna masa i zadovoljavajući kardiorespiratorni kapacitet. U radu se raspravlja o mogućim uzrocima nastanka „paradoksa debljine” u starijih osoba s kardiovaskularnim i metaboličkim bolestima. Buduća istraživanja trebala bi nam detaljnije pojasniti kojim sve mehanizmima debele starije osobe štite svoje zdravlje. Stoga je uvijek važno, u starijih debelih osoba, obratiti pozornost na sve moguće uzroke bolesti a ne samo debljinu kao jedini i/ili glavni uzrok.

**Ključne riječi:** starenje; debljina; kardiovaskularne bolesti; ITM.

### UVOD

Poznato je da je pretilost kod mladih odraslih osoba neovisan čimbenik rizika za razvoj mnogih bolesti dok je još uvijek stvar rasprave da li je tako i u

starijoj životnoj dobi. [1,2,3] U prošlosti je pretilost kod starijih smatrana sekundarnom posljedicom nekih bolesti i zato joj se kao zasebnom entitetu nije pridavao veliki značaj.

Danas se, međutim, zbog starenja populacije i pojavnosti pretilosti kao svjetski prisutne epidemije mijenja poimanje debljine kao posljedice bolesti te se samu kao takvu smatra bolešću [4]. Isto tako, debljina kao bolest, sama za sebe, može biti uzrokom invaliditeta i smanjenja kvalitete života, što sve uvelike opterećuje pojedinca ali i društvo u cjelini. Invaliditet se kod pretilih osoba javlja oko 10 godina ranije negoli kod normalno uhranjenih osoba. Isto tako i nizak indeks tjelesne mase (ITM) u starijih žena, povezan je s većom vjerojatnosti pogoršanja motoričke aktivnosti donjih ekstremiteta, a time i s povećanom opasnosti od invaliditeta. [5]

Mnoge su studije potvrdile povezanost prekomjerne tjelesne mase sa povećanim kardiovaskularnim (CV) morbiditetom i mortalitetom.

Mnoge studije, provedene u starijih bolesnika sa zatajenjem srca, pokazuju da, paradoksalno, osobe s višim indeksom tjelesne mase imaju niži rizik od smrti od onih sa normalnom tjelesnom masom. [6-10] To otvara pitanje je li pretilost u starijih osoba čimbenik rizika od kardiovaskularnog mortaliteta? Treba li se pretilost smatrati "primarnom patologijom" u starijih osoba i treba li ju tretirati u skladu s tim ili nastaviti "ne obraćati pažnju" s medicinskog stajališta? Koju definiciju i značenje zasluhuje "paradoks pretilosti"?

Kompletnog odgovora na to pitanje još uvijek nema, već su saznanja na tom polju za sada samo smjernice za daljnja istraživanja.

### **Koliko je veliki problem?**

Pretilost i starenje dvije su učestale pojavnosti modernog društva. Epidemiološke studije potvrđuju da će do 2025. godine u razvijenim zemljama biti više od 20% populacije starije od 60 godina. [1,2] Prevalencija pretilosti u starijih od 60 godina iznosi od 20-40%, a preuhranjenih do 70%. [11] U zemljama u razvoju porast starije populacije u prvom kvartalu XXI stoljeća još je veći. Osobito u razvijenim zemljama, a posebno u SAD-u pretilost je povećana u oba spola, svim dobnim skupinama, rasama i osobama svih razina obrazovanja, nezavisno od pušenja. Podaci pokazuju da SAD nije samo zemlja "masti", već vjerojatno sada tamo ima najviše "masti" u povijesti svijeta!

Teška pretilost starijih osoba je najzastupljenija u žena. [12] Pretili muškarci rjeđe prežive srednju životnu dob i to zbog povećane smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti i hipertenzije koje su u njih češće, a to su ujedno i dva uvjeta koji se pogoršavaju s pretilošću.

Starenje je proces koji je neizbježan, ireverzibilan, varijabilan i plastičan.

Starenje nastupa interakcijom gena, načina života i utjecaja okoliša. Neutralni i negativni geni povećavaju vulnerabilnost organizma ka ranijim ili kasnijim ispoljavanjima genetski predisponiranih bolesti kao što su: kardiovaskularne bolesti, osteoporoza, reumatizam, šećerna bolest, kongnitivni poremećaji itd.

Negativni pleiotropni geni osiguravaju rano preživljavanje, ali kasnije, tijekom života pridonose poremećaju metabolizma i razvoju nekih bolesti kao što su kongestivne srčane bolesti, porast tjelesne mase, upalne bolesti, poremećaj metabolizma kalcija. Takve gene nazivamo antagonistički pleiotropni geni. Studije pokazuju da postoji varijacija od 20-30% u trajanju ljudskog vijeka. [13] Ekstremna starost od 90 i više godina pojavljuje se u određenim obiteljima tj. familijarnim klasterima.

Rijetke genetske bolesti povezuju se s ubrzanim starenjem. Geni svoje djelovanje ispoljavaju putem neuroendokrinog (hipofiza, hipotalamus, nadbubrežne žlijezde) i imunološkog (smanjen odgovor T-limfocita i povećano stvaranje autoantitijela) sustava. Hormoni koji djeluju na proces starenja su: melatonin, hormoni štitnjače, dehidroepiandrosteron-DHEA, hormon rasta, spolni hormoni. Na stanično starenje i apoptozu veliki utjecaj imaju telomere tj. protektivni DNK kompleksi na krajevima kromosoma koji su znatno kraći u osoba izloženim jačem i dužem stresu tijekom starenja organizma. [13]

Način tj. stil življenja utječe sa 70% do 60. godine na naš život. [2] Najjači utjecaj imaju prehrana, tjelesna aktivnost, mentalna aktivnost i stav prema životu, odnosno samopoštovanje.

Utjecaj okoliša kao što su voda, zrak, polucija, stanovanje, socijalni odnosi i fizičke prepreke također uveliko utječu na proces starenja.

Mnoge se fiziološke i metaboličke aktivnosti mijenjaju tijekom starenja koje doprinose bolestima kao što su intolerancija glukoze i razvoj dijabetesa, smanjenje elasticiteta arterija i razvoj kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, gubitak koštane mase i posljedično prijelomi, smanjenje plućne funkcije i upale pluća. Nadalje, starenje slabi simpatički nervni sustav i javlja se ortostatska hipotenzija, depresija, smanjuje glomerularna filtracija, promjenjena je funkcija bubrega a prisutna su i štetna djelovanja lijekova.

## **Debljina u starijih osoba**

U starijih je osoba neravnomjerna raspodjela masne mase u organizmu drugačija negoli u mladim osoba. Starije osobe imaju 50% više masne mase intramuskularno, 200% više intrahepatalno. [14,15] Takvom stanju uvelike doprinisi intrabdominalna inzulinska rezistencija koja je u pretilih starijih osoba 2 puta veća negoli u mladim. [16,17] Možemo reći da je postotak masne mase povećan, a postotak nemasne (mišićne) mase smanjen. Studije su pokazale da postotak

masne mase u 75 godišnjaka, teškog 80 kg iznosi oko 29%, dok u jednako teškog 20 godišnjaka iznosi 15%. [18]

Jasno je da je glavni uzrok pretilosti u starijih, isto kao i u mlađih osoba, neravnoteža između kalorijskog unosa i potrošnje energije. [19,20]

Danas je sve prisutna “vesternizacija” prehrane promjenila i zamjenila tradicionalne prehrambene navike s obrocima brze prehrane, slatkim energetskim napitcima, slatkišima, povećanom konzumacijom crvenog mesa i sl. Takav se način prehrane u zemljama u razvoju povezuje s izrazom “prehrana u tranziciji”. Studije pokazuju da pretile starije osobe, ostaju pretile, čak i kada konzumiraju tradicionalnu mediteransku dijetu danas smatranu “zdravom prehranom”. Mediteranska prehrana, univerzalno prihvaćena po svojim blagotvornim učincima na zdravlje i dugovječnost kao zdrava prehrana, ne može spriječiti pretile starije osobe da se i dalje debljaju. To je vjerojatno zbog prevelikog unosa kalorija unatoč zadovoljavajućoj kvaliteti namirnica. Osim toga, pitanje kalorijskog unosa odnosi se i na konzumaciju vina, unatoč njegovom dobro poznatom pozitivnom učinku na zdravlje.

Osim poznatog pozitivnog učinka unosa viška kalorija u odnosu na smanjenje energetske potrošnje, treba uzeti u obzir i druge čimbenike rizika u razvoju pretilosti u starijih, kao što su genetika, spol, ekonomsko i obrazovno stanje, psihološki, fizički, socijalni status, i slično. [2] Uzrocima povećanja masne mase u starijih mogu se smatrati smanjenje tjelesne aktivnosti, smanjenje lučenja hormona rasta, smanjenje vrijednosti spolnih hormona, smanjenje metabolizma u mirovanju, te smanjenje termičkog efekta hrane. [21-24]

Pretilost je posljedica više čimbenika koji potiču energetske neravnoteže i prekomjerno skladištenje masti u starijih osoba kao i u mlađih. Različiti čimbenici rizika pretilosti djeluju u pojedinim periodima života različitom snagom i penetracijom. Moguće čimbenike rizika pretilosti u starijih prikazuje Tablica 1.

**Tablica 1. Čimbenici rizika za pretilost u starijih osoba.**

|                         |                                                                                                                                                              |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Genetski                | Početak genetske pretilosti u starijih osoba je rijedak. Obično se pretilost javlja tijekom života.                                                          |
| Spol                    | Kod žena je češće.                                                                                                                                           |
| Ekonomsko-<br>obrazovni | Starije osobe češće kupuju namirnice koje imaju niske cijene i često više kalorija. (ekonomska i obrazovna podloga).                                         |
| Fiziološki              | Fiziološka promjena u sastavu tijela s dobi: smanjenje mišićne mase i povećanje mase masnog tkiva. Promjene razine hormona i aktivnosti imunološkog sustava. |
| Fizički i društveni     | Fizički i društveni čimbenici: udovištva, napuštenost, izolacija, institucionalizacija, depresija, apatija.                                                  |
| Neaktivnost             | Povećanje invalidnosti s dobi.                                                                                                                               |
| Prestanak pušenja       | Postupno povećanje tjelesne mase.                                                                                                                            |

## **Paradoks pretilosti u starijih osoba**

Debljina predstavlja čimbenik rizika za morbiditet od kardiovaskularnih bolesti u starijih osoba, ali je smanjen mortalitet od tih bolesti. To su prvenstveno koronarne bolesti, srčana dekompenzacija, hipertenzija, periferne arterijske bolesti. Mortalitet je od tih bolesti u pretilih starijih osoba smanjen i do 40%. [25] Porast tjelesne mase u starijih povezan je s 20% povećanim rizikom od mortaliteta u odnosu na tjelesnu masu od 21 kg/m<sup>2</sup> koja se smatra najmanjim rizikom od mortaliteta. Optimalni se indeks tjelesne mase u starijih stoga može smatrati indeks od 27 kg/m<sup>2</sup>. [26,27]

Relativni rizik od mortaliteta raste s pretilošću do 75 godine života. [28,29]

Uzrocima paradoksa pretilosti u starijih smatraju se poremećaji metaboličke rezerve, protektivni učinci lučenja citokina iz masnog tkiva, smanjena aktivacija simpatičkog nervnog sustava, smanjena koncentracija cirkulirajućeg natriuretskog peptida, poboljšana zaštita koštane mase (endogeni protektor kuka).

Potrebne su daljnje epidemiološke studije, s velikim brojem ispitanika, koje pretilost kao čimbenik rizika povezuju s morbiditetom i mortalitetom od kardiovaskularnih bolesti unatoč činjenici da su čimbenici rizika za ove bolesti već prisutni u populaciji pretilih.

## **Prehrana u starijih osoba**

Kontrola unosa hrane u starijih je često poremećena. Poznato je da dijeta mora biti povezana s tjelovježbom zbog zaštite mišićne mase. Redukcionim dijetama smanjuje se masno tkivo, ali i mišićna masa. U zdravih se osoba dnevno razgradi 250-300 g proteina mišića. Tako dolazi do razvoja sarkopenije. 30-35 To je strukturirani funkcionalni poremećaj skeletnih mišića koji dovodi do gubitka snage, kontraktilnosti i izdržljivosti tijekom procesa starenja.

U starijih se osoba mišićna masa i jakost smanjuju za manje od dvije standardne devijacije od prosjeka za mlade. Iza 50. godine gubi se i do 3 kg u deset godišnjem periodu. Iza 65. godine života taj gubitak iznosi 6% do 15%, a iza 70. godine gubitak je i četiri puta veći u odnosu na mlade. Ozbiljna sarkopenija znači gubitak veći od 7 kg mišićne mase. Mladi debljanjem povećavaju i mišićnu masu, dok stariji porastom tjelesne mase i debljanjem ostaju sarkopenični ("skinny fatt"), odnosno imaju puno masnog tkiva, ali izgledaju mršavo. Od navedenog je proizašao izraz "sarkopenična pretilost". Pored smanjenja tjelesne aktivnosti važnu ulogu u nastanku sarkopenije imaju nutritivni status osobe, mnogi hormoni i glavni regulator staničnog rasta i senzor nutritivnog statusa - mTOR put. [36,37] Značajnu ulogu igra i neadekvatna funkcija mitohondrija i povećanje oksidativnog stresa. Funkciju mitohondrija kontrolira PGC-1 alfa (proliferator-aktivator-receptor gama koaktivator alfa). PGC-1 alfa reducira

apoptozu i proteozomsku degradaciju, a PGC-1 alfa smanjuje se tijekom starenja. [38-42] Posljedice sarkopenije jesu neadekvatan hod, poremećaj ravnoteže, posljedični padovi i prijelomi. Uspješno sprečavanje sarkopenije postiže se hipertrofičnom mišićnom stimulacijom koja djeluje pozitivno na mitohondrije u starosti. Na taj način aktiviraju se matične stanice mišića, povećava se funkcionalnost mitohondrija i smanjuje sarkopenija. [43]

## Perspektiva

Danas je u svijetu prihvaćena potreba za borbom protiv suzbijanja pretilosti u djetinjstvu i odrasloj dobi i to prvenstveno zbog poznatih komplikacija povezanih s njom kao što su: dijabetes, dislipidemija, hipertenzija, razvoj kardiovaskularnih bolesti, infarkt srca, invaliditeti raznih vrsta itd. Američke smjernice preporučuju gubitak težine u pretilih i preuhranjenih pacijenata, prvenstveno s ciljem smanjenja udjela pretilih odraslih osoba. Preventivne strategije uključuju poboljšanje izbora hrane i pića promovirajući "nultu-kaloričnu" hranu i "razumne" obroke "low-cost, low-kalorične obroke", prehranu s malo masnoća i svakodnevnu tjelovježbu. Redovita tjelovježba ima povoljne učinke na zdravlje i starenje. Smanjuje mortalitet za 30% a za 50% povećava vjerojatnost da će osoba proživjeti bez komorbiditeta od 70.-90. godine života. [44-48] Tjelovježba smanjuje oksidativno oštećenje stanica, ima antiinflamatorni učinak, djeluje povoljno na lučenje hormona.

Važno je istaknuti potrebu za zadovoljavajućim obrazovanjem medicinskog osoblja o prehrani, prvenstveno liječnika ali i drugih zdravstvenih djelatnika. Navedene preporuke također je potrebno primjeniti i u gerijatriji. Pri donošenju smjernica o zdravoj prehrani i utjecaju pretilosti na zdravlje neophodno je u epidemiološke studije uključiti i gerijatrijsku populaciju.

## ZAKLJUČAK

Povećanje broja pretilih osoba u starijoj populaciji postaje važan zdravstveni problem, a može utjecati na funkcionalni status osobe, može pridonijeti padu psihofizičke aktivnosti, kao i pogoršanju već prisutnih bolesti i manjih zdravstvenih problema. Preporuke za primjenu standardiziranih postupaka za kontrolu tjelesne mase kod starije populacije još uvijek nisu uniformno prihvaćene upravo zbog prisutnog "paradoksa pretilosti" To nameće i pitanje kako bi se trebali ponašati s terapijskog gledišta u susretu sa starijom pretilom osobom? Procijenjujući utjecaj i "zaštitnu ulogu" pretilosti kod starijih, prvenstveno treba razjasniti je li doista postoji potreba za liječenje takvih pacijenata. Preporuka, međutim, za gubitak tjelesne mase treba biti individualna, fokusirajući se, za

svakog pacijenta na temeljne zdravstvene probleme i funkcionalno stanje osobe. Mora se imati na umu da su ciljevi kontrole težine u starijih osoba različiti od onih za mlade te treba izbjegavati savjete za "agresivno" skidanje tjelesne mase. U nekim slučajevima, cilj može biti samo održavanje postojeće tjelesne težine ili vrlo sporo i postupno smanjenje tjelesne mase sve dok se postigne smanjenje i/ili nestanak simptoma kod pacijenta i u vezi s pretilosti popravi njegovo zdravstveno stanje (dispneja prilikom napora, artropatija, opterećenje težine kod hodanja, ograničavanje kretanja, hrkanje, opstruktivna apneja za vrijeme spavanja, prekomjerno spavanje tijekom dana i sl.). Većinom se poboljšanje simptoma, a time i kvaliteta života starijih osoba podudara s gubitkom nekoliko kilograma bez utopijskog postizanja idealne tjelesne mase, s izuzetkom, naravno, u slučaju teške pretilosti, gdje terapijski pristupi mogu biti različiti.

## Literatura

- [1] Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al: Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA* 2006;295:1549-1555.
- [2] Mathus-Vliegen EMH, Basdevant A, Finer N, et al: Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity Prevalance, pathophysiology, health consequences and treatment options of obesity in the elderly: a guideline. *Obes Facts* 2012;5:460-483.
- [3] Fine JT, Colditz GA, Coakley EH, et al: A prospective study of weight change and health-related quality of life in women. *JAMA* 1999;282:2136-2142.
- [4] Zamora E, Lupon J, de Antonio M, et al: The obesity paradox in heart failure: Is etiology a key factor? *Int J Cardiol* 2013;166:601-605.
- [5] Prentice AM, Jebb SA: Beyond body mass index. *Obes Rev* 2001;2:141-147.
- [6] Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO: Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1925-1932.
- [7] Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, et al: Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. *Am J Med* 2007;120:863-870.
- [8] Strandberg TE, Strandberg AY, Salomaa VV, et al: Explaining the obesity paradox: cardiovascular risk, weight change, and mortality during long-term follow-up in men. *Eur Heart J* 2009;30:1720-1727.
- [9] Habbu A, Lakkis NM, Dokainish H: The Obesity Paradox: Fact or Fiction? *Am J Cardiol* 2006; 98: 944-948.
- [10] Young JO, Damen NL, vanDomburg RT, et al: Obesity, health status, and 7-year mortality in percutaneous coronary intervention: In search of an explanation for the obesity paraox. *Int J Cardiol* 2013.167(4)1154-1158.
- [11] Clark AL, Chyu J, Horwich TB: The obesity paradox in men versus women with systolic heart failure. *Am J Cardiol* 2012;110:77-82.

- [12] Li F, Fisher KJ, Harmer P: Prevalence of overweight and obesity in older U.S. adults: estimates from the 2003 Behavioral Risk Factor Surveillance System survey. *J Am Geriatr Soc* 2005;53:737-739.
- [13] Beckers S, Zegers D, Van Gaal LF, et al: The role of the leptin-melanocortin signalling pathway in the control of food intake. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009;19:267-287.
- [14] Cree MG, Newcomer BR, Katsanos CS, et al: Intramuscular and liver triglycerides are increased in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3864-3871.
- [15] Beaufrere B, Morio B: Fat and protein redistribution with aging: metabolic considerations. *Eur J Clin Nutr* 2000;54(suppl 3):S48-S53.
- [16] Dillon EL, Sheffield-Moore M, Paddon-Jones D, et al: Amino acid supplementation increases lean body mass, basal muscle protein synthesis, and insulin-like growth factorI expression in older women. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:1630-1637.
- [17] Fink RI, Kolterman OG, Griffin J, et al: Mechanisms of insulin resistance in aging. *J Clin Invest* 1983;71:1523-1535.
- [18] Cameron AJ, Welborn TA, Zimmet PZ, et al: Overweight and obesity in Australia: the 1999-2000 Australian Diabetes, Obesity and Lifestyle Study (AusDiab). *Med J Aust* 2003;178:427-432.
- [19] Casas-Vara A, Santolaria F, Fernandez-Bereciartua A, et al: The obesity paradox in elderly patient with heart failure: analysis of nutritional status. *Nutrition* 2012;28:616-622.
- [20] Roberts S, Fuss P, Heyman M: Control of food intake in older men. *JAMA* 1994;272:1601-1606.
- [21] Komukai K, Minai K, Arease S, et al: Impact of body mass indeks on clinical uotcome in patients hospitalized with congestive heart failure. *Circ J* 2012;76:145-151.
- [22] Kovacic JC, Lee P, Baber U, et al: Inverse relationshiio between body mass indeks and coronary artery calcification in patients with clinically significant coronary lesions. *Atherosclerosis* 2012;221:176-182.
- [23] Robinson KA, Buse MG: Mechanism of high-glucose/insulin-mediated desensitization of acute insulin-stimulated glucose transport and Akt activation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008;294:E870-E881.
- [24] Bolster DR, Jefferson LS, Kimball SR: Regulation of protein syntesis associated with skeletal muscle hypertrophy by insulin-, amino acids- and exercise- incuded signalling. *Proc Nutr Soc* 2004;63:351-356.
- [25] Harrington M, Gibson S, Cottrell RC: A review and meta-analysis of the effect of weight loss on allcause mortality risk. *Nutr Res Rev* 2009;22:93-108.
- [26] Biasucci LM, Graziani F, Rizzello V, et al: Paradoxical preservation of vascular function in serve obesity. *Am J Med* 2010;123:727-737.
- [27] Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, et al: The obesity paradox in chronic disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle* 2012;3:1-4.

- [28] McAuley PA, Artero EG, Sui X, et al: The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. *Mayo Clin Proc* 2012;87:443-451.
- [29] Oreopoulos A, Ezekowitz JA, McAlister FA, et al: Association between direct measure of body composition and prognostic factor in chronic heart failure. *Mayo Clin Proc* 2010;85:609-617.
- [30] Rolland Y, Czerwinski S, Abellan Van Kan G, et al: Sarcopenia: its assessment, etiology, pathogenesis, consequences and future perspectives. *J Nutr Health Aging* 2008;12:433-450.
- [31] Dutta C, Hadley EC: The significance of sarcopenia in old age. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 1995;50:1-4.
- [32] Delmonico MJ, Harris TB, Visser M, et al: Longitudinal study of muscle strength, quality, and adipose tissue infiltration. *Am J Clin Nutr* 2009;90:1579-1585.
- [33] Iannuzzi-Sucich M, Prestwood KM, Kenny AM: Prevalence of sarcopenia and predictors of skeletal muscle mass in healthy, older men and women. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2002;57:M772-M777.
- [34] Doherty TJ: Invited review: aging and sarcopenia. *J Appl Physiol* 2003;95:1717-1727.
- [35] Melton LJ 3rd, Khosla S, Riggs BL: Epidemiology of sarcopenia. *Mayo Clin Proc* 2000;75(suppl):S10-S12; discussion S2-S3.
- [36] Flati V, Pasini E, D'Antona G, et al: Intracellular mechanism of metabolism regulation: the role of signaling via the mammalian target of rapamycin pathway and other routes. *Am J Cardiol* 2008;101:16E-21E.
- [37] Shah OJ, Wang Z, Hunter T: Inappropriate activation of the TSC/Rheb/mTOR/S6K cassette induces IRS1/2 depletion, insulin resistance, and cell survival deficiencies. *Curr Biol* 2004;14:1650-1656.
- [38] Kin J, Wu H, Tarr PT, et al: Transcriptional co-activator PGC-1 alpha drives the formation of slow-twitch muscle fibres. *Nature* 2002;418:797-801.
- [39] Sandri M, Lin J, Handschin C, et al: PGC-1 alpha protects muscle from atrophy by suppressing FoxO3 action and atrophy-specific gene transcription. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:16260-16265.
- [40] Anderson R, Prolla T: PGC-1alpha in aging and anti-aging interventions. *Biochim Biophys Acta* 2009;1790:1059-1066.
- [41] Ramanathan A, Schreiber SL: Direct control of mitochondrial function by mTOR. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106:22229-22232.
- [42] Guarente L: Mitochondria-a nexus for aging, calorie restriction, and sirtuins? *Cell* 2008;132:171-176.
- [43] Stessman J, Hammerman-Rozenberg R, Cohen A, et al: Physical activity, function, and longevity among the very old. *Arch Intern Med* 2009;169:1476-1483.
- [44] Russo C, Jin Z, Homma S, Effect of obesity and overweight on left ventricular diastolic function: a community-based study in an elderly cohort. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1368-1374.

- [45] Zapareto A, Barba R, Gonzalez N, et al: Influence of obesity and malnutrition on acute heart failure. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012;65:421-426.
- [46] Schenkeveld L, Magro M, Oemrawsingh RM, et al: The influence of optimal medical treatment on the „obesity paradox“, body mass indeks and long-term mortality in patients treated with percutaneous coronary intervention: a prospective cohort study. *BMJ Open* 2012;2:e000535.
- [47] Buchholz EM, Rathore SS, Reid KJ, et al: Body mass indeks and mortality in acute myocardial infarction patient. *Am J Med* 2012;125:796-803
- [48] Heymsfield SB, Cefalu WT: Does body mass indeks adequately convey a patient's mortality risk? *JAMA* 2013;309:87-88.

## Obesity Paradox in Elderly People and Food Intake Control

### Summary

Obesity has become a medical and socioeconomic burden of epidemic proportions. Being overweight is an established risk factor for the development of many different diseases including cardiovascular, metabolic, orthopaedic and malignant illnesses. In contrast, obesity has not been associated with a worse outcome in all patient populations. During the past decade, there is increasing evidence that patients, especially elderly, with several chronic diseases and elevated body mass index (BMI) may demonstrate lower all-cause and cardiovascular mortality compared with patients of normal weight. This phenomenon is called the «obesity paradox» or «reverse epidemiology», and it means that overweight and obese patients, defined by body mass index, percent body fat, or central obesity, demonstrate a better prognosis compared with lean or underweight heart failure patients. Besides the age and nutritional status, other factors such as less risky lower-body obesity, favorable body composition, and cardiorespiratory fitness are potential contributors to the obesity paradox. It is discussed potential causes of «obesity paradox» in elderly adults with cardiovascular and metabolic diseases. In conclusion we can say that obesity paradox shows us how to achieve maximum health rather than minimum weight. Weight management interventions in obese elderly should be just moderate caloric restriction and exercise. We hope that future investigations will explain in details how extra fat provides additional fuel to help fight illness. It is very important to overlook other potential causes of disease in fat elderly people in addition to obesity.

**Key words:** aging; obesity; cardiovascular diseases; BMI.

*Adresa za dopisivanje / Corresponding author:*

Prof. dr. sc. Željka Crnčević Orlić

Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma

KBC Rijeka, Interna klinika

Sveučilište u Rijeci

Medicinski fakultet

Krešimirova 42, 51 000 Rijeka

e-mail: crncevic.zeljka@gmail.com



## KAKO POMOĆI DEBELOM DIJABETIČARU?

*Sanja Klobučar Majanović*

Katedra za internu medicinu, Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma KBC Rijeka

### Sažetak

Debljina je temelj patofiziologije šećerne bolesti tip 2. Inzulinska rezistencija i disfunkcija beta stanica gušterače se pogoršavaju porastom tjelesne težine i tijekom vremena mogu dovesti do pojave hiperglikemije. Stoga je liječenje debljine izuzetno važno ne samo s aspekta sprečavanja napredovanja predijabetesa u manifestni dijabetes već i radi usporavanja prirodnog tijeka bolesti te odgađanja potrebe za uvođenjem inzulina u terapiju u osoba s već postavljenom dijagnozom šećerne bolesti. Međutim, gubitak tjelesne težine u preuhranjenih i pretilih dijabetičara tip 2 predstavlja poseban izazov. Dijabetičari s prekomjernom tjelesnom težinom znatno teže i sporije gube na težini u odnosu na pretile osobe koje nemaju šećernu bolest uslijed metaboličkih promjena povezanih s dijabetesom te pridruženih bolesti koje ograničavaju tjelesnu aktivnost. Problem liječenja debljine u osoba s već razvijenom šećernom bolesti dodatno komplicira činjenica da neki antidijabetici, uključujući oralne hipoglikemike (derivati sulfonilureje, glinidi) i inzulin te pojedini lijekovi za liječenje pridruženih bolesti dovode do porasta tjelesne težine. Promjena životnog stila s ciljem usvajanja boljih prehrambenih navika i porasta tjelesne aktivnosti su osnova svih intervencija usmjernih na liječenje pretilosti i šećerne bolesti. Zadnjih godina dostupna je i terapija temeljena na učinku inkretina koja povoljno utječe na tjelesnu težinu. Iako su ovi lijekovi trenutno registrirani samo za liječenje šećerne bolesti pri čemu utjecaj na tjelesnu težinu predstavlja dodatni benefit, u tijeku su studije koje istražuju učinak GLP-1 agonista u pretilih osoba koje nemaju dijabetes. Barijatrijska kirurgija je prepoznata kao moguća terapijska opcija za pretile osobe s tipom 2 šećerne bolesti.

**Ključne riječi:** debljina; šećerna bolest tip 2; gubitak tjelesne težine; antidijabetici; terapija temeljena na inkretinskom učinku; metabolička kirurgija.

## UVOD

Zadnjih desetljeća smo suočeni s rastućom prevalencijom šećerne bolesti. Prema najnovijim pokazateljima u svijetu 382 milijuna ljudi boluje od šećerne bolesti<sup>1</sup>. Ako se nastavi sadašnji trend očekuje se daljnji rast broja oboljelih na globalnoj razini. Predviđanja su da će broj dijabetičara u sljedećih dvadesetak godina porasti za 50%. Glavninu oboljelih čine osobe s tipom 2 šećerne bolesti. Jedna od temeljnih značajki šećerne bolesti je razvoj mikrovaskularnih i makrovaskularnih komplikacija. Iako je neosporno da mikrovaskularne komplikacije značajno smanjuju kvalitetu života oboljelih, glavni uzrok smrtnosti dijabetičara su makrovaskularne komplikacije odnosno aterosklerotska bolest srca i krvnih žila. Rizik obolijevanja od kardiovaskularnih bolesti u dijabetičara je povećan 2-4 puta u odnosu na opću populaciju. Štoviše, dijabetes se na neki način smatra ekvivalentom kardiovaskularne bolesti. O razmjeru problema svjedoči i podatak da svakih šest sekundi u svijetu jedna osoba umre zbog komplikacija dijabetesa [1].

Činjenica da je više od 80% dijabetičara tipa 2 je preuhranjeno ili pretilo ukazuje na jasnu korelaciju između tjelesne težine i rizika obolijevanja od tipa 2 šećerne bolesti [2]. Može se s pravom reći da epidemija dijabetesa proizlazi iz epidemije debljine [3]. Ne čudi stoga da je u anglosaksonskom govornom području skovan termin *diabesity* koji pojmovno objedinjuje dijabetes i debljinu (engl. *obesity*) oslikavajući njihovu neraskidivu vezu [4,5]. Inzulinska rezistencija kao odraz debljine predstavlja temelj patofiziologije šećerne bolesti tip 2. Kako bi se nadvladala smanjena osjetljivost ciljnih tkiva (mišići, jetra, masno tkivo) na inzulin, beta stanice gušterače stvaraju sve veće količine inzulina što dovodi do njihovog postupnog iscrpljivanja. Inzulinska rezistencija i disfunkcija beta stanica gušterače se pogoršavaju porastom tjelesne težine i tijekom vremena mogu dovesti do pojave hiperglikemije odnosno manifestne šećerne bolesti [6]. Stoga je liječenje debljine izuzetno važno ne samo s aspekta sprečavanja napredovanja predijabetesa u manifestni dijabetes već i radi usporavanja prirodnog tijeka bolesti te odgađanja potrebe za uvođenjem inzulina u terapiju u osoba s već postavljenom dijagnozom šećerne bolesti [7].

Nedvojbeno je utvrđeno da upravo abdominalna odnosno centralna debljina koja se može iskazati jednostavnom mjerom opsega struka povećava rizik obolijevanja od šećerne bolesti tip 2. Opseg struka veći od 94 cm za muškarce i veći od 80 za žene upućuje na visok rizik za razvoj dijabetesa i drugih komponenti metaboličkog sindroma [8]. Visceralno masno tkivo je metabolički aktivnije u odnosu na potkožno ili intramuskularno masno tkivo [9]. Ono predstavlja izvor slobodnih masnih kiselina i čitavog niza adipokina uključujući proupalne citokine kao što su TNF- $\alpha$ , IL-6 koji dovode do kronične upale, inzulinske rezi-

stencije i endotelne disfunkcije [10,11]. Osim toga prevalencija drugih čimbenika kardiovaskularnog rizika u osoba s dijabetesom tip 2, kao što su arterijska hipertenzija, dislipidemija, mikroalbuminurija, je veća pri većem indeksu tjelesne mase odnosno većem stupnju debljine [12].

Iz navedenog proizlazi da je suočavanje s problemom debljine i poduzimanje svih postupaka usmjerenih ka prevenciji i liječenju debljine važno ne samo s aspekta prevencije i liječenja dijabetesa već i drugih pridruženih čimbenika kardiovaskularnog rizika.

### **Terapijski pristup debelom dijabetičaru**

Liječenje debljine predstavlja integralni dio terapijskog pristupa pretilom dijabetičaru. Trajna promjena životnog stila s ciljem usvajanja primjerenih prehranbenih navika i povećanja tjelesne aktivnosti osnova je svih intervencija usmjerenih ka liječenju debljine i šećerne bolesti [13]. Dokazano je da i umjereni voljni gubitak kilograma kod osoba s povećanom težinom omogućava učinkovitije djelovanje inzulina i značajno smanjuje komplikacije bolesti [14]. Voljni gubitak tjelesne težine u preuhranjenih i pretilih dijabetičara tip 2 predstavlja poseban izazov. Dijabetičari s prekomjernom tjelesnom težinom znatno teže i sporije gube na težini u odnosu na pretile osobe koje nemaju šećernu bolest uslijed metaboličkih promjena povezanih s dijabetesom te pridruženih bolesti koje ograničavaju tjelesnu aktivnost [15]. Važno je napomenuti da spontani gubitak težine ukazuje na dekompenzaciju bolesti, najčešće potrebu za liječenjem inzulinom.

Pravilna uravnotežena prehrana, uz svakodnevnu tjelesnu aktivnost ima ključnu ulogu u liječenju svih osoba sa šećernom bolesti s tom razlikom da preuhranjeni i debeli dijabetičari u odnosu na one s normalnom tjelesnom težinom (ITM 20-25 kg/m<sup>2</sup>) moraju ograničiti ukupan kalorijski unos za oko 500 kcal na dan s ciljem postupnog smanjenja tjelesne težine. Preporuke o pravilnoj prehrani, odnosno preporuke za unos hranjivih tvari u osoba sa šećernom bolešću bitno se ne razlikuju od preporuka za zdrave osobe [16]. Međutim, s obzirom da je količina ugljikohidrata u obroku glavni čimbenik neposrednog porasta glukoze u krvi, opće prehranbene smjernice donekle su prilagođene potrebama računanja dnevne količine ugljikohidrata unesene hranom i njihovim rasporedom po obrocima, a u ovisnosti o primjenjenoj terapiji tabletama i/ili inzulinom [17]. Prema tom pristupu koristi se mogućnost zamjene namirnice s određenom količinom ugljikohidrata za drugu namirnicu s istom količinom ugljikohidrata, pri čemu prednost imaju složeni ugljikohidrati odnosno namirnice niskog glikemijskog indeksa. Glikemijski indeks svrstava hranu bogatu ugljikohidratima prema njenom neposrednom utjecaju na razinu glukoze u krvi. Hrana s višim

glikemijskim indeksom diže razinu glukoze u krvi brže i više nego hrana s nižim glikemijskim indeksom. Glikemijski indeks pokazuje značajnu promjenjivost ovisno o načinu pripreme namirnica odnosno njihovim međusobnim kombinacijama.

U planiranju pravilne prehrane veoma je značajan individualni pristup svakoj osobi sa šećernom bolešću, pri čemu je važno uočiti njihove osobne navike, potrebe, svakodnevne obveze i način života te ih uskladiti i prilagoditi pravilima prehambenih smjernica u skladu s propisanom terapijom. Pri tome je temeljita, sveobuhvatna i dobro strukturirana edukacija od iznimne važnosti. Najveći izazov predstavlja motivacija bolesnika i pokušaj mjenjaanja od ranije usvojenih loših navika u prehrani i prilagodba novima. Svaki pokušaj nametanja zabrana, bez temeljite edukacije o prehrani, energijskoj vrijednosti i sastavu hrane, te njenom izravnom utjecaju na regulaciju i kontrolu razine glukoze u krvi, neće donijeti rezultate. Svaku osobu sa šećernom bolesti treba motivirati na samokontrolu glukoze u krvi, na vođenje dnevnika samokontrole, prehrane i tjelesne aktivnosti, kako bi sami mogli uočiti promjene koje se događaju u regulaciji glukoze u krvi i time si osigurati veću slobodu izbora namirnica i osobnu kreativnost u planiranju prehrane. Osobni uspjeh u održavanju ravnoteže između prehrane, tjelesne aktivnosti i propisane terapije, koji rezultira dobrom regulacijom glikemije i održavanjem primjerene tjelesne težine, doprinosi motivaciji oboljelih da ustraju u njihovom trajnom provođenju.

### **Antidiijabetici i tjelesna težina**

Sukladno danas važećim smjernicama, prva linija medikamentoznog liječenja šećerne bolesti tip 2 je metformin [18]. To je lijek koji se kao antidiijabetik primjenjuje već više od 50 godina, a djeluje prvenstveno na način da smanjuje inzulinsku rezistenciju. Metformin je ujedno jedini antidiijabetik koji dokazano smanjuje kardiovaskularnu smrtnost. Važno je naglasiti neutralan učinak metformina na tjelesnu težinu što zasigurno doprinosi njegovoj kardioprotektivnosti.

Problem liječenja debljine u oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti dodatno komplicira činjenica da neki antidiijabetici dovode do porasta tjelesne težine [19]. To se poglavito odnosi na derivate sulfonilureje, posebice one starije generacije te inzulin [20,21]. Porast tjelesne težine u izravnoj je vezi s hipoglikemijama koje su dobro poznata nuspojava ovih lijekova. Bolesnici povećavaju unos hrane kao odgovor na hipoglikemiju ili zbog straha od hipoglikemije. Rezultat je porast tjelesne težine koji dodatno povećava inzulinsku rezistenciju čime bolesnik ulazi u začarani krug šećerne bolesti tip 2. Iz tog začaranog kruga je često vrlo teško izaći. Stoga se ulažu veliki naponi u iznalaženje novih terapijskih opcija

u liječenju pretilih dijabetičara. Imperativ koji se pritom postavlja je razvoj lijekova koji bi bili „*weight-friendly*“, dakle koji bi povrh učinka na regulaciju glikemije djelovali i na smanjenje tjelesne težine ili barem imali neutralan učinak na tjelesnu težinu [22,23]. Važno je napomenuti da već i derivati sulfonilureje novije generacije kao što je gliklazid te dugodjelujući inzulinski analozi poput inzulina detemir ne dovodi do porasta tjelesne težine. Posebne značajke glede utjecaja na inzulinsku rezistenciju, glikemiju i tjelesnu težinu posjeduje skupina tiazolidindiona odnosno pioglitazon kao jedini predstavnik ove skupine lijekova na hrvatskom tržištu. Tiazolidindioni su agonisti PPAR-gama receptora koji moduliraju ekspresiju gena važnih u regulaciji metabolizma ugljikohidrata i masti [24]. Na taj način dovode do redistribucije visceralnog u potkožno masno tkivo i smanjuju inzulinsku rezistenciju. Činjenica je da tiazolidindioni mogu dovesti do porasta tjelesne težine, no mehanizam u podlozi porasta težine je dominantno retencija tekućine.

## Inkretini

Količina znanstvenih spoznaja vezanih uz mehanizme kontrole unosa hrane i homeostaze energije u organizmu raste svakim danom. To je iznimno složen sustav kojim dirigira središnji živčani sustav u kojem se integriraju signali iz periferije, poglavito probavnog sustava i masnog tkiva. Danas se o probavnom sustavu govori kao o najvećem endokrinom organu budući da predstavlja izvor čitavog niza hormona i bioaktivnih čimbenika vrlo važnih u regulaciji glikemije i homeostaze energije [25]. U kontekstu liječenja dijabetesa posebno treba izdvojiti inkretine. Inkretini su crijevni hormoni koje izlučuju enteroendokrine stanice nakon unosa hrane u organizam te između ostalog potiču o glukozu ovisnu sekreciju inzulina iz beta stanica gušterače. Sam pojam inkretin akronim je izraza *intestine secretion insulin*. Do otkrića inkretinskog efekta došlo je još u prošlom stoljeću kada je uočeno da peroralni unos glukoze dovodi do jačeg lučenja inzulina nego ista količina glukoze unesena u organizam parenteralnim putem te se predmnijevalo da u crijevima postoji čimbenik koji potiče lučenje inzulina. Do sada je najviše istražena uloga glukagonu sličnog peptida 1 (engl. *glucagone like peptide 1*; GLP-1) kojeg luče L stanice distalnog ileuma i kolona. Vrijeme poluživota endogenih inkretina je relativno kratko jer ih za 1-2 minute inaktivira enzim dipeptidil peptidaza 4 (DPP-4).

## Mimetici/pojačivači inkretina

Iznalaženje lijekova koji svoj učinak temelje na inkretinskom efektu dovelo je do prekretnice u liječenju debelih dijabetičara [26]. Jedna od logičnih opcija je inhibicija enzima DPP-4 čime se produžuje vrijeme poluživota, a time i pojačava

učinak endogenih inkretina [27]. Drugu opciju predstavljaju GLP-1 analozi koji oponašaju djelovanje endogenih inkretina te se nazivaju mimeticima inkretina, a koji su otporniji na djelovanje DPP-4 enzima [28]. I dok se DPP-4 inhibitori primjenjuju kao tablete tj. per os te djeluju neutralno na tjelesnu težinu, analozi GLP-1 povoljno djeluju ne samo na regulaciju glikemije već i na tjelesnu težinu, ali se moraju primjenjivati supkutano (**Tablica 1**). Smanjenje tjelesne težine rezultat je vezanja za receptore u središnjem živčanom sustavu i stvaranja osjećaja sitosti odnosno smanjenja apetita te usporavanja pražnjenja želuca. Interesantno je spomenuti da je prvi GLP-1 analog na tržištu eksenatid sintetiziran po uzoru na exendin-4 koji pokazuje oko 50% homologije s humanim GLP-1, a izoliran je iz slina guštera *Gila monster*. Eksenatid (*Byetta*®) se primjenjuje dva puta dnevno unutar sat vremena prije dva glavna obroka u razmaku od najamanje 6 sati. Jedna od prvih kliničkih studija učinkovitosti eksenatida na kontrolu glikemije i tjelesne težine tijekom 30 tjedana u bolesnika tipom 2 šećerne bolesti je pokazala smanjenje tjelesne težine za prosječno 2.8 kg [29]. Nakon toga su uslijedile brojne studije i klinička iskustva s tim lijekom. Sofisticirana tehnologija je odnedavno omogućila primjenu eksenatida u obliku mikrosfera sa sporim otpuštanjem djelatne tvari (*Bydureon*®) što omogućava potkožnu aplikaciju samo jednom tjedno. U ispitivanju DURATION-5 eksenatid primjenjen jednom tjedno doveo je do značajno boljeg učinka na HbA1c i glukozu natašte uz manje izraženu mučninu u usporedbi s kratkodjelujućim preparatom [30].

Liraglutid (*Victoza*®) je analog humanog GLP-1 s 97% homologije [31]. Produljenje djelovanja i otpornost na razgradnju enzimom DPP-4 postignuti su zamjenom jedne aminokiseline (lizina argininom na poziciji 34) te dodatkom acilnog ostatka palmitina na poziciju 26. Osim otpornosti na DPP-4, tako promijenjena molekula ima svojstvo nekovalentnog vezanja na albumin u intersticiju i plazmi te se djelovanje produljuje i na taj način, a vezanjem na albumin smanjuje se bubrežna eliminacija liraglutida. Zbog spore apsorpcije i eliminacije jedna dnevna doza dovoljna je za postizanje učinka tijekom 24 sata.

Meta analiza 25 randomiziranih kontroliranih studija koje su pratile učinak GLP-1 agonista na tjelesnu težinu je potvrdila prosječno smanjenje tjelesne težine od 3 kg u pretilih dijabetičara, ali i u pretilih osoba koje nemaju šećernu bolest [32]. Iako je raspon gubitka tjelesne težine poprilično širok, najbolji učinak na glikemiju i gubitak težine se postiže ukoliko se lijek primjeni u osoba s kraćim trajanjem dijabetesa. U tijeku su kliničke studije koje ispituju terapijski potencijal lijekova koji će modulirati ili oponašati učinke drugih inkretina odnosno hormona gastrointestinalnog trakta, kao što su primjerice oksintomodulin, grelin, peptid YY, GIP [33].

## Inhibitori SGLT2

Bolje razumijevanje patofiziologije šećerne bolesti tip 2 doprinosi razvoju novih lijekova koji utječu na različite razine u patofiziološkoj kaskadi poremećaja metabolizma glukoze [34]. Mehanizmi koji ujedno predstavljaju ciljeve za razvoj novih terapijskih opcija su primjerice pojačana aktivnost alfa stanica gušterače koja se očituje prekomjernom sekrecijom glukagona, neurohormonalna disfunkcija te reapsorpcija glukoze u bubrežnim kanalićima [35]. O natriju ovisni transporteri za glukozu tip 2 (engl. *sodium dependent glucose transporter*; SGLT2) nalaze se u proksimalnim tubulima bubrega gdje se reapsorbira 90% glukoze [36]. Inhibitori SGLT2 smanjuju bubrežni prag za glukozu te poticanjem urinarne ekskrecije glukoze doprinose regulaciji glikemije i gubitku tjelesne težine. Dapagliflozin (*Forxiga*®), jedan od prvih lijekova u skupini, odnedavno je dostupan i u našoj zemlji [37].

## Metabolička kirurgija

Učinkovitost barijatrijske kirurgije kao metode liječenja debljine je dobro poznata, kao i povoljni učinci na prateće komorbiditete uključujući šećernu bolest tip 2. Činjenica da navedeni zahvati mijenjaju anatomiju probavnog sustava, a time i dinamiku i put prolaza hrane, u kontekstu spoznaja o endokrinoj funkciji gastrointestinalnog trakta, dovela je do razvoja tzv. interventne dijabetologije odnosno metaboličke kirurgije [38,39]. Upravo modulacija lučenja inkretina i drugih crijevnih hormona koji imaju ulogu u regulaciji glikemije i energetske homeostaze u organizmu objašnjava činjenicu da barijatrijski kirurški zahvati imaju povoljan učinak na regulaciju glikemije povrh samog učinka na gubitak tjelesne težine što je vidljivo već u prvim danima nakon operativnog zahvata [40,41]. Štoviše, u značajnog broja bolesnika dolazi do svojevrsne remisije bolesti te oni više nemaju potrebu za antidijabeticima. Jedna od studija koja je to potvrdila je ona Schauera i suradnika koja je uspoređivala učinak intenzivne medikamentozne terapije i barijatrijske kirurgije na regulaciju glikemije u debelih dijabetičara [42]. Prosječni indeks tjelesne mase na početku studije iznosio je 37 kg/m<sup>2</sup>, a početni HbA1c 9%. U skupini bolesnika podvrgnutih barijatrijskoj kirurgiji smanjenje HbA1c nakon 3 mjeseca iznosilo je 2.5%, a nakon 12 mjeseci 2.9%, dok je prosječno smanjenje HbA1c u grupi bolesnika intenzivno liječenih medikamentoznom terapijom bilo 1.2% nakon 3 mjeseca odnosno 1.4% nakon 12 mjeseci. Povoljan učinak na regulaciju glikemije zamijećen već u ranom postoperativnom periodu objašnjava se brzim dotokom hrane u distalne dijelove tankog crijeva i posljedičnom modulacijom lučenja inkretina. Sukladno načelima medicine temeljene na dokazima smjernice vodećih stručnih društava danas jasno pozicioniraju metaboličku kirurgiju u algoritmu liječenja pretilih

dijabetičara [43]. Metabolička kirurgija može biti opcija i za bolesnike s nižim stupnjevima debljine.

### Endoskopske metode

Iako nepobitno najučinkovitija metoda liječenja debljine kirurgija ipak nosi nezanemariv perioperativni rizik, kao i rizik od kasnih komplikacija. Stoga se iznalaze modaliteti koji će na minimalno invazivan način oponašati metode barijatrijske kirurgije, a to su endoskopske metode liječenja debljine. S aspekta liječenja pretilog dijabetičara izdvaja se duodeno-jejunalna premosnica (*EndoBarrier®*) [44]. To je metoda koja oponaša malapsorpcijski kirurški zahvat na način da se početni dio tanog crijeva u duljini od oko 60 cm obloži fleksibilnom plastičnom cijevi koja onemogućava direktni kontakt unesene hrane s probavnim sokovima [45]. Pilot studije su iako na malom broju ispitanika pokazale izuzetno povaljan učinak na regulaciju glikemije uz smanjenje HbA1c od čak 2.4% [46]. U tijeku je velika randomizirana studija (*the ENDO trial*) koja bi trebala dati odgovor koliko doista možemo očekivati od ove metode.

### Holistički pristup

S obzirom na čestu pridruženost ostalih čimbenika kardiovaskularnog rizika treba naglasiti važnost holističkog pristupa debelom dijabetičaru koji uz kontrolu glikemije uključuje kontrolu krvnog tlaka i lipida [47]. Sveobuhvatna kontrola kardiovaskularnih čimbenika rizika je od jednakog, ako ne i većeg značaja nego kontrola glikemije u bolesnika s tipom 2 dijabetesa [48]. Podaci epidemioloških istraživanja pokazuju da niti 10% bolesnika s tipom 2 šećerne bolesti ne dostiže istovremeno ciljne vrijednosti HbA1c, krvnog tlaka i lipida [49].

### ZAKLJUČAK

Liječenje debljine predstavlja integralni dio terapijskog pristupa pretilom dijabetičaru. Promjena životnog stila s ciljem usvajanja zdravih prehrambenih navika i porasta tjelesne aktivnosti su osnova svih intervencija usmjernih ka liječenju pretilosti i šećerne bolesti. Antidijabetici koji svoj učinak temelje na inkretinskom efektu, posebice analozi GLP-1, predstavljaju poželjnu terapijsku opciju za pretile dijabetičare jer povrh regulacije glikemije doprinose smanjenju tjelesne težine. Barijatrijska kirurgija je prepoznata kao moguća terapijska opcija za osobe s tipom 2 šećerne bolesti. S obzirom na pridruženost ostalih čimbenika kardiovaskularnog rizika imperativ je holistički pristup debelom dijabetičaru.

Tablica 1. Glavne značajke antidijabetika koji svoj učinak temelje na inkretinskom efektu

| INKRETINSKI MIMETICI<br>GLP-1 agonisti |                                                                                                 |                                                   |                                                                |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------|
|                                        | Eksenatid<br>(Byetta)                                                                           | Eksenatid s produljenim<br>djelovanjem (Bydureon) | Liraglutid<br>(Victoza)                                        |
| Način<br>primjene                      | s.c.<br>2x dnevno, unutar 60 minuta<br>prije dva glavna obroka, u<br>razmaku od najmanje 6 sati | s.c.<br>1x tjedno, neovisno o obroku              | s.c.<br>1x dnevno, neovisno<br>o obroku                        |
| Doza                                   | 2x5 µg prvih mjesec dana,<br>potom 2x10 µg                                                      | 2 mg                                              | 0.6 mg prvih tjedan<br>dana, potom 1.2 mg,<br>max. doza 1.8 mg |

| POJAČIVAČI INKRETINA<br>DPP-4 inhibitori |                          |                          |                           |                           |
|------------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|---------------------------|
|                                          | Sitagliptin<br>(Januvia) | Vildagliptin<br>(Galvus) | Linagliptin<br>(Trajenta) | Saksagliptin<br>(Onglyza) |
| Način<br>primjene                        | p.o.                     | p.o.                     | p.o.                      | p.o.                      |
| Doza                                     | 1x100 mg                 | 2x50 mg                  | 1x5 mg                    | 1x5 mg                    |

Kratice: GLP-glukagonu sličan peptid, DPP – dipeptidilpeptidaza, p.o. – per os, s.c. – supkutano

Prilagođeno prema: Kyrou I, Kumar S. Weight Management in Overweight and Obese Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *British Journal of Diabetes and Vascular Disease*. 2010; 10(6): 274-283.

## Literatura

- [1] [www.idf.org](http://www.idf.org) (5.svibnja 2014.)
- [2] Kahn SE, Cooper ME, Del Prato S. Pathophysiology and treatment of type 2 diabetes: perspectives on the past, present, and future. *Lancet*. 2014 Mar 22;383(9922):1068-83.
- [3] Smyth S, Heron A. Diabetes and obesity: the twin epidemics. *Nat Med* 2006;12:75–80.
- [4] Astrup A, Finer N. Redefining type 2 diabetes: 'diabesity' or 'obesity dependent diabetes mellitus'? *Obes Rev* 2000;1:57–9.
- [5] Keller U. From obesity to diabetes. *Int J Vitam Nutr Res*. 2006;76(4):172–177.
- [6] Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840-6.

- [7] Klein S, Sheard NF, Pi-Sunyer X et al. Weight management through lifestyle modification for the prevention and management of type 2 diabetes: rationale and strategies: a statement of the American Diabetes Association, the North American Association for the Study of Obesity, and the American Society for Clinical Nutrition. *Diabetes Care* 2004;27:2067–73.
- [8] Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. *J Clin Epidemiol* 2008;61:646–53.
- [9] Kershaw EE, Flier JS. Adipose Tissue as an Endocrine Organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89(6): 2548-2556.
- [10] Savage DB et al. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* 2007;87:507-20.
- [11] Antuna-Puente B., Feve B., Fellahi S., Bastard JP. Adipokines: the missing link between insulin resistance and obesity. *Diabetes Metab* 2008;34:2-11.
- [12] Ridderstråle M, Gudbjörnsdottir S, Eliasson B et al. Obesity and cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results from the Swedish National Diabetes Register. *J Intern Med* 2006; 259: 314–322.
- [13] Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ et al. Diet, lifestyle, and the risk of type 2 diabetes mellitus in women. *N Engl J Med* 2001;345:730-37.
- [14] Pi-Sunyer FX. Weight loss in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28:1526–7.
- [15] Wing RR, Marcus MD, Epstein LH, Salata R. Type II diabetic subjects lose less weight than their overweight nondiabetic spouses. *Diabetes Care* 1987;10:563–6.
- [16] Lazarou C, Panagiotakos D, Matalas AL. The role of diet in prevention and management of type 2 diabetes: implications for public health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2012;52(5):382-9.
- [17] Vetter ML, Amaro A, Volger S. Nutritional management of type 2 diabetes mellitus and obesity and pharmacologic therapies to facilitate weight loss. *Postgrad Med*. 2014 Jan;126(1):139-52.
- [18] Papanas N, Maltezos E, Mikhailidis DP. Metformin: diamonds are forever. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10(15):2395-7.
- [19] Malone M. Medications associated with weight gain. *Ann Pharmacother* 2005;39:2046–55.
- [20] UKPDS 34 Study. *Lancet* 1998;352:854–65.
- [21] ADOPT Study Group. *N Engl J Med*. 2006;355(23):2427–43.
- [22] Niswender K. Diabetes and obesity: therapeutic targeting and risk reduction - a complex interplay. *Diabetes Obes Metab*. 2010;12(4):267-87.
- [23] Kim GW et al. Antiobesity pharmacotherapy: new drugs and emerging targets. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2014;95(1):53-66.

- [24] Karak M, Bal NC, Bal C, Sharon A. Targeting peroxisome proliferator-activated receptor gamma for generation of antidiabetic drug. *Curr Diabetes Rev.* 2013 Jul;9(4):275-85.
- [25] Badman MK, Flier JS. The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science* 2005; 307:1909-1914.
- [26] Haluzik M. The expanding role of incretin-based therapies: how much should we expect? *J Endocrinol.* 2014;12:221(1):E1-2.
- [27] Karras S1, Goulis DG, Mintziori G, Katsiki N, Tzotzas T. The effects of incretins on energy homeostasis: physiology and implications for the treatment of type 2 diabetes mellitus and obesity. *Curr Vasc Pharmacol.* 2012 Nov;10(6):781-91.
- [28] Chia CW, Egan MJ. Role and development of GLP-1 receptor agonists in the management of diabetes. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy.* 2009;2:37-49.
- [29] DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2005 May;28(5):1092-100.
- [30] Blevins T, Pullman J, Malloy J, Yan P et al. DURATION-5: Exenatide Once Weekly Resulted in Greater Improvements in Glycemic Control Compared with Exenatide Twice Daily in Patients with Type 2 Diabetes. 2011;96(5):1301-10.
- [31] Rigato M, Fadini GP. Comparative effectiveness of liraglutide in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014 Mar 18;7:107-120.
- [32] Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2012 Jan 10;344:d7771.
- [33] Tharakan G1, Tan T, Bloom S. Emerging therapies in the treatment of 'diabesity': beyond GLP-1. *Trends in Pharmacological Sciences* 2011;32(1):8-15.
- [34] Defronzo RA. From the triumvirate to the ominous octet: a new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes.* 2009 Apr;58(4):773-95.
- [35] Kenkre J, Tan T, Bloom S. Treating the obese diabetic. *Expert Rev Clin Pharmacol.* 2013 Mar;6(2):171-83.
- [36] Rizos EC1, Elisaf MS. Sodium-Glucose Co-Transporter 2 Inhibition in Diabetes Treatment: Current Evidence and Future Perspectives. *Curr Pharm Des.* 2013 Sep 13 [Epub ahead of print].
- [37] Barnett AH. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med.* 2013 Sep;125(5):92-100.
- [38] Rubino F. From bariatric to metabolic surgery: definition of a new discipline and implications for clinical practice. *Curr Atheroscler Rep.* 2013 Dec;15(12):369.
- [39] Soni A, Shukla AP, Rubino F. Interventional diabetology: the evolution of diabetes care in the XXI century. *Curr Atheroscler Rep.* 2012 Dec;14(6):631-6.
- [40] Ashrafian H, le Roux CW. Metabolic surgery and gut hormones - a review of bariatric entero-humoral modulation. *Physiol Behav.* 2009 Jul 14;97(5):620-31.

- [41] Dirksen C1, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN, Jacobsen SH et al. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia*. 2012 Jul;55(7):1890-901.
- [42] Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K, Brethauer SA et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med*. 2012 Apr 26;366(17):1567-76.
- [43] Dixon JB1, Zimmet P, Alberti KG, Rubino F. Bariatric surgery: an IDF statement for obese Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2011 Jun;28(6):628-42.
- [44] de Jonge C, Rensen SS, Verdam FJ, Vincent RP et al. Endoscopic duodenal-jejunal bypass liner rapidly improves type 2 diabetes. *Obes Surg*. 2013 Sep;23(9):1354-60.
- [45] Cohen R, le Roux CW, Papamargaritis D, Salles JE et al. Role of proximal gut exclusion from food on glucose homeostasis in patients with Type 2 diabetes. *Diabet Med*. 2013 Dec;30(12):1482-6.
- [46] De Moura EG, Martins BC, Lopes GS, Orso IR, de Oliveira SL et al. Metabolic improvements in obese type 2 diabetes subjects implanted for 1 year with an endoscopically deployed duodenal-jejunal bypass liner. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14(2): 183-9
- [47] Rutter MK, Nesto RW. Blood pressure, lipids and glucose in type 2 diabetes: how low should we go? Re-discovering personalized care. *European Heart Journal*. 2011; 32: 2247–2255.
- [48] Paneni F. 2013 ESC/EASD guidelines on the management of diabetes and cardiovascular disease: Established knowledge and evidence gaps. *Diabetes & Vascular Disease Research*. 2014;11(1): 5 -10.
- [49] Keigher C, Avalos G, Dunne F. Treating to target in type 2 diabetes. *British Journal of Diabetes & Vascular Disease* 2007;7(2):83-86.

## How to Help an Obese Diabetic?

### Summary

Obesity is the cornerstone of type 2 diabetes pathophysiology. Insulin resistance and pancreatic beta-cell dysfunction usually progress following weight gain and can eventually lead to hyperglycemia over time. Thus, effective weight management is crucial in preventing the progression of pre-diabetes to frank type 2 diabetes. Furthermore, in patients who have already been diagnosed with type 2 diabetes weight loss may help slow the natural history of the disease and delay the need for intensification of therapy to insulin. However, weight reduction in overweight and obese patients with type 2 diabetes can prove challenging. Typically these patients lose less weight and at slower rates than non-diabetic individuals, due to metabolic dysregulation and comorbidities that restrict physical activity. This problem is further complicated by weight gain associated with many antidiabetic therapies, including some oral glucose-lowering agents (sulphonylureas, glinides), insulin, and also, several medications prescribed for common diabetes comorbidities. Lifestyle modifications are first-line interventions aiming to improve dietary habits and increase physical activity and must be included as part of every weight loss and diabetes management. In recent years incretin-based therapies have become available, which exhibit favourable effects on body weight. Although these therapies are only licensed for the treatment of type 2 diabetes and their effect on body weight is an additional benefit, GLP-1 receptor agonists are currently being investigated for the treatment of obesity in non-diabetics. Bariatric surgery has become a promising new option for the treatment of obese patients with type 2 diabetes.

**Key words:** obesity; type 2 diabetes; weight loss; antidiabetic medication; incretin-based therapy; metabolic surgery.

*Adresa za dopisivanje / Corresponding author:*

Dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.

Katedra za internu medicinu,

Sveučilište u Rijeci

Medicinski fakultet

Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KBC Rijeka

Krešimirova 42, Rijeka 51 000

E-mail: sanja.klobucarm@gmail.com



## UČINCI DEBLJINE NA KARDIOVASKULARNI SUSTAV

*Alen Ružić, Luka Zaputović*

Zavod za kardiovaskularne bolesti, Klinika za internu medicinu, KBC Rijeka,  
Katedra za internu medicinu Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

### Sažetak

Pretilost kao suvremena bolest epidemijskih razmjera iskazuje značajne utjecaje na gotovo sve organske sustave, povezana je s nizom patoloških promjena i bolesti, nižom kvalitetom života i lošijim dugoročnim ishodom. Manifestacije pretilosti na kardiovaskularni sustav proizlaze iz visoke sklonosti aterosklerozi i značajnih utjecaja na hemodinamiku s dugoročnim razvojem strukturnih i funkcionalnih promjena srca. Pretili bolesnici imaju viši rizik od razvoja ishemijske bolesti srca, zatajivanja srca, etiološki inhomogene plućne hipertenzije, apneje u snu, srčanih aritmija i iznenadne srčane smrti, dok je njihova hemodinamika obilježena u prvom redu visokim volumnim opterećenjem. Pravodobno prepoznavanje i liječenje kardiovaskularnih komplikacija predstavlja neodgovij dio skrbi o pretilim bolesnicima s potencijalnim pozitivnim utjecajem i na samo liječenje debljine kao ishodišnog poremećaja.

**Ključne riječi:** debljina; kardiovaskularne komplikacije; zatajivanje srca; koronarna bolest; opstruktivna apneja u snu.

### UVOD

Učinci debljine na ukupni zdravstveni status su mnogobrojni i nedvojbeno značajni. Oni obuhvaćaju niz poremećaja u rasponu od inzulinske rezistencije, perzistentne endotelne disfunkcije, sistemne upale niskog intenziteta i protrombotičnog stanja, preko povećane prevalencije osteoartritisa i zloćudnih bolesti, sve do albuminurije, arterijske hipertenzije, aterogene dislipidemije, opstruktivne apneje u snu, abnormalne geometrije lijevog ventrikla, dijasoličke i sistoličke disfunkcije lijevog ventrikla, ishemijske bolesti srca, fibrilacije atrijske, te zatajivanja srca. U istaknutom nizu najvažnijih bolesti i stanja koje su posljedica debljine, tek dva klinička entiteta nisu u većoj mjeri izravno ili posredno

vezana s kardiovaskularnim sustavom. Upravo ovakav odnos, uz visoki značaj i utjecaj kardiovaskularnih posljedica debljine na dugoročni ishod i preživljenje, prema današnjim spoznajama mogu prisutnost debljine gotovo izjednačiti s razvijenom kardiovaskularnom bolešću (KVB). Uzmemo li u razmatranje odnos debljine i lipidnog profila plazme, današnje spoznaje opisuju promjene uzrokovane pretjeranom tjelesnom težinom u bitno širem opsegu od povećanih razina ukupnog kolesterola i triglicerida za koje smo niz godina smatrali kako predstavljaju glavne odrednice ovog odnosa. Vodeći računa o tome da je lipidni profil plazme u prvom redu iskaz poremećenih tjelasnih metaboličkih puteva – sinteze i degradacije, a ne povećanog unosa kolesterola hranom, podatak da uz povećan ukupni kolesterol i trigliceride pretile osobe imaju još i značajno povećan LDL-kolesterol (engl. *low density lipoprotein*), neHDL-kolesterol (engl. *non high density lipoprotein*), apolipoprotein B i male LDL-čestice, te smanjen apolipoprotein A1 i također protektivni HDL-kolesterol, dolazimo do prvog, iako ne i jedinog uvjerljivog argumenta za hipotezu kako bi sveobuhvatna definicija debljine trebala biti bliska slici kompleksnog metaboličkog poremećaja koji višestrukim manifestacijama dovodi do simptomatskih zdravstvenih poremećaja među kojima se raznolikošću, opsegom i značajem ističe upravo kardiovaskularna zahvaćenost [1,2,3].

### Debljina i kardiovaskularni rizici

Danas raspolazemo uvjerljivim epidemiološkim saznanjima o povezanosti debljine i KVB. Većina njih potiče iz registara i retrospektivnih analiza, dok je evidentan manjak podataka iz velikih prospektivnih kliničkih istraživanja. Također, u dostupnim radovima univarijantna analiza pretilosti i KVB iskazuje snažnu linearnu povezanost, dok se ovaj odnos može relativizirati podacima iz multivarijantnih analiza [4].

Indeks tjelesne mase (ITM) i relativni rizik smrti iskazuju poznati odnos po modelu "J-krivulje". Veći relativni rizik smrti tako imaju pothranjene osobe, on se smanjuje kod normalno uhranjenih, a potom progresivno raste s porastom stupnja pretilosti. Tako, ukoliko na apscisi prikažemo ITM, a na ordinati relativni rizik smrti, dobivamo tipičan oblik slova "J". Zanimljivo je kako je povezanost višeg relativnog rizika smrti i većeg ITM-a prisutna za ukupnu smrtnost i smrt uzrokovanu zloćudnim bolestima, no komparativno je bitno izraženija upravo za kardiovaskularne bolesti. Visok ITM je snažniji prediktor smrtnog ishoda u zdravim osoba koje nemaju pozitivnu anamnezu pušenja u odnosu na osobe istog ITM-a, ali s razvijenim komorbiditetima ili pušenjem. Ovi podaci ilustriraju kompleksnost odnosa i međuovisnosti kardiovaskularnih rizičnih čimbenika prema razvoju neželjenih događaja i smrtnog ishoda [5].

Uzroke kardiovaskularnih bolesti danas možemo podijeliti na više načina. Jedna od najčešćih klasifikacija je ona koja razlikuje primarne ili izravne kauzalne uzroke među koje se ubraja npr. LDL-kolesterol, te sekundarne ili facilitirajuće kauzalne uzroke kao što su arterijska hipertenzija, šećerna bolest ili pušenje. Obzirom na njihovu visoku međusobnu povezanost, učestalu koegzistenciju i isprepletenost, podjela kardiovaskularnih rizičnih čimbenika još uvijek je predmet rasprava i znanstvene karakterizacije. Na pitanje u kojoj mjeri pretilost izravno utječe na razvoj bolesti srca i krvnih žila, a koliko posredno, poticanjem ostalih rizičnih čimbenika, još uvijek nemamo konačnih odgovora [6]. Tako je *PROCAM - Prospective Cardiovascular Munster Study* zaključila da se pozitivna povezanost ITM-a i kardiovaskularne smrtnosti u potpunosti može dokazati kardiovaskularnim rizicima [7], *Uppsala Seniors Study* je dokazala kako je pretilost i bez utjecaja dodatnih rizičnih čimbenika samostalno povezana s razvojem KVB-a [8], a *Framingham Heart Study* u 30-godišnjem prospektivnom praćenju multivarijantnom analizom potvrdila snažnu izravnu povezanost debljine i KVB-a [9].

Bolesnici s inzulinskom rezistencijom i hiperinzulinemijom imaju tri puta veći rizik za razvoj KVB-a, dok se čak 80% slučajeva šećerne bolesti tipa II. može pripisati upravo debljini [6] koju prema preporukama Europskog kardiološkog društva (European Society of Cardiology – ESC) danas u terapijskom pristupu izjednačavamo sa sekundarnom prevencijom KVB. To znači da dislipidemiju, arterijsku hipertenziju i ostele čimbenike rizika u dijabetičara tretiramo po kriterijima koji vrijede za bolesnike s preboljelim infarktom miokarda [10]. Uvjerljivi su i podaci koji ukazuju na povezanost debljine i arterijske hipertenzije. Tako je *Swedish Obesity Study* već pri uključivanju pretilih bolesnika zabilježila prevalenciju hipertenzije od 50% [11], dok je u *Nurses' Health Study* ITM u 18-oj godini života i onaj u srednjoj dobi bio izravno povezan s incidencijom arterijske hipertenzije. U potonjoj je studiji zabilježeno kako je porast tjelesne težine za 5 – 9,9 kg povezan s relativnim rizikom za razvoj arterijske hipertenzije od 1,7, dok on u porastu težine za 25 ili više kg raste na 5,2 [12].

Arterijska hipertenzija je ukupno šest puta češća u pretilih osoba, a njena prevalencija raste linearnom progresijom ITM-a. U praksi, to znači da za porast tjelesne težine od 10 kg možemo očekivati porast sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka za oko 3 mmHg, a što istodobno označava porast rizika od ishemijske bolesti srca (IBS) za 12% i rizika od cerebrovaskularnog incidenta za 24 % [13,14].

O izravnoj povezanosti pretilosti i KVB-a bez nužnog upliva dodatnih kardiovaskularnih rizika koji prate pretilost, vrlo uvjerljivo govori *CARDIA* studija koja je MSCT-koronarnom angiografijom (engl. *multislice computed tomography*) u mladih, asimptomatskih osoba analizirala prisustvo koronarne ateroskleroze

i utvrdila značajnu povezanost ITM-a, posebno abdominalne pretilosti u dječjoj dobi i adolescenciji s ubrzanom aterosklerozom i višim rizikom IBS-a u odrasloj dobi [15].

Iako stupanj uhranjenosti još uvijek nije uvršten u standardnu procjenu kardiovaskularnog rizika za primarnu prevenciju KVB-a, nego važeći europski *HeartScore* bodovni sustav uključuje tek varijable dobi, spola, plazmatskih razina ukupnog kolesterola, sistoličkog krvnog tlaka i pušačkog statusa, aktualne ESC smjernice za prevenciju KVB nedvojbeno ističu potrebu za liječenjem pretilosti pridružujući ovoj terapijskom mjeri klasu preporuke I i razinu dokaza A<sup>10</sup>. Koliki je značaj pretilosti i povezanih metaboličkih poremećaja, u prvom redu inzulinske rezistencije, predijabetesa i dijabetesa za razvoj KVB-a uvjerljivo ističu posebne smjernice koje su u ovom području zajednički objavili ESC i Europsko društvo za istraživanje dijabetesa (*European Association for the Study of Diabetes – EASD*) 2013. godine [16].

### **Ishemijska bolest srca**

Aterosklerotska bolest koja u zahvaćanju epikardijalnih arterija vodi razvoju manifestne koronarne bolesti, jedna je od ključnih kardiovaskularnih manifestacija dugogodišnje neliječene pretilosti. Danas je tako poznato da svako povećanje ITM-a za 5 kg/m<sup>2</sup> povećava rizik od IBS-a za 29% [17].

Osim značajno više prevalencije ostalih kardiovaskularnih čimbenika rizika u pretilih osoba, danas se smatra kako pretilost, posebno ona centripetalnog tipa, iskazuje značajan neovisni utjecaj na razvoj KVB-a i to poglavito na IBS. Visceralno masno tkivo kao endokrini organ utječe na ukupnu kardiovaskularnu homeostazu djelujući kroz poremećaj ravnoteže niza imunometaboličkih medijatora poput inhibitora aktivatora plazminogena-1 (PAI-1), interleukina-6 (IL-6), angiotenzina II (AT II), C-reaktivnog proteina (CRP), fibrinogena, tumor-nekrotizirajućeg faktora- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), rezistina, aktivnost lipoproteinske lipaze, razine estrogena, leptina, adiponektina, čimbenika rasta sličnog inzulinu-1 (IGF-1), monobutirina i drugih. Iako se osnove patofizioloških poremećaja koje povezuju pretilost i KVB još uvijek intenzivno istražuju, prevladava mišljenje kako je ključna osovina porast IL-6 čija cirkulirajuća frakcija u oko 30 % potiče iz masnog tkiva, a koji je glavni modulator kaskade što u konačnici dovodi do perzistiranja generalizirane upale niskog intenziteta i kliničkog izražaja pratećeg visokog proaterogenog potencijala [17,18].

Zanimljivi su podaci iz kliničke prakse koji govore o odnosu pretilosti i IBS. Tako su Gruberg i suradnici na uzorku od 9000 bolesnika utvrdili kako su pretili bolesnici koji se podvrgavaju invazivnoj kardiološkoj obradi – koronarografiji značajno mlađi, te da se kod njih češće nalazi monovaskularna koronarna bolest

[19]. Pretilost povećava rizik od drugih, s IBS-om povezanih kliničkih stanja poput iznenadne srčane smrti i zatajivanja srca. Zbog globalnog utjecaja na KVB, značaja i terapijske tvrdokornosti, debljina se u literaturi sve češće naziva "velikim" problemom suvremene kardiologije [20].

## Hemodinamika debljine

Značajni višak ukupnog tjelesnog masnog tkiva povezan je i s nekim važnim hemodinamskim specifičnostima koje redovito susrećemo u pretilih bolesnika. Naime, bazalni protok u masnom tkivu je relativno nizak u odnosu na mišić i druga tkiva, on iznosi oko 2-3 ml/min na 100 g i ima mogućnost porasta do 10 puta nakon obroka. U pretilih bolesnika s razvijenim metaboličkim sindromom, zabilježen je postprandijalni paradoksalni pad protoka kroz masno tkivo, a što se smatra jednom od značajnih odrednica ukupne hemostaze debljine koja ima značajnu ulogu upravo u daljnjem poticanju metaboličkog poremećaja. Tek oko 10% mase masnog tkiva otpada na intersticijsku tekućinu koja teoretski može sudjelovati u redistribuciji kao dijelu kroničnog zatajivanja srca, iako se ona zbog dominacije  $\beta_2$  receptora u masnom tkivu u pravilu ne događa ili je njen značaj zanemariv. Ključna odrednica u razmatranju cirkulacijskog statusa pretilih bolesnika sadržana je u odnosu prema kojem povećanje sistemnog protoka značajno nadilazi očekivanu – proporcionalnu razinu koja bi bila definirana povećanjem ukupne tjelesne težine tj. količine masnog tkiva. Zbog toga pretilost u hemodinamskom smislu predstavlja u prvom redu značajno cirkulatorno volumno opterećenje [21].

Osnovne odrednice cirkulacije pretilih osoba tako obuhvaćaju povećanje ukupnog volumena krvi - povećan volumen i tlak punjenja lijeve klijetke (engl. *preload*) zbog čega se Frank-Starlingova krivulja pomiče udesno uz prateće povećanje udarnog volumena za svaku pojedinačnu razinu fizičke aktivnosti. Ukupno povećan minutni volumen u prvom redu raste na račun udarnog volumena, iako ovakav status često iskazuje i doprinos viših frekvencija srčane akcije karakterističnih za pretilu osobu. Svoj doprinos hemodinamici pretilosti dijelom daje i smanjena periferna rezistencija (engl. *afterload*) koji susrećemo u većini, iako ne u svih pretilih osoba. Iznimka od potonjeg pravila su pretili bolesnici s koegzistencijom arterijske hipertenzije uzrokovane perifernom arterijskom vazokonstrikcijom ili osobe s drugim uzrokom i manifestacijama trajnog ili privremenog povećanja perifernog arterijskog tonusa [21-24].

Ovakve dugotrajne funkcionalne hemodinamske promjene neminovno dovode do razvoja funkcionalnih i strukturalnih promjena kardiovaskularnog sustava: krvnih žila i srca. Zbog perzistentnog povećanog stresa na jedinicu površine lijeve klijetke, tako u pretilih redovito susrećemo povećanu masu

miokarda uz njegovu ekscentričnu hipertrofiju i dilataciju. Ove morfološke promjene prate sistolička i dijastolička disfunkcija lijeve klijetke, te dilatacija lijeve pretklijetke. Navedeno se često klinički manifestira simptomima i znacima zatajivanja srca [21-25]. Dok normalno uhranjene normotenzivne osobe u pravilu ne iskazuju promjene volumnog i tlačnog opterećenja ni arhitektonike lijeve klijetke, normotenzivni pretili bolesnici uz volumno opterećenje tipično razvijaju ekscentričnu, a primjereno uhranjeni hipertoničari uz tlačno opterećenje koncentričnu hipertrofiju lijeve klijetke. Valja naglasiti da, prema ranijim navodima, većina bolesnika s debljinom, ipak vremenom razvija arterijsku hipertenziju kao značajan komorbiditet, a zbog čega u praksi rijetko susrećemo klinički tijek po izoliranom hemodinamskom modelu ekscentrične hipertrofije, već kombinacije u različitim stupnjevima preklapanja [25].

Značajno volumno opterećenje u pretilih se osoba, uz niz kompenzacijskih mehanizama koji mogu samo tranzitorno korigirati nastala odstupanja iskazuje specifičnim promjenama tijekom fizičke aktivnosti. Tlak punjenja lijeve klijetke koji je u mirovanju normalan ili na gornjoj granici, zbog naglog povećanja povrata venske krvi neproporcionalno raste u naporu i vodi naglom povećanju tlaka punjenja desne klijetke s porastom plućne vaskularne rezistencije, većim udarnim volumenom i višim sistemnim arterijskim tlakom. Ovakvi hemodinamski događaji uzrok su zaduhe u naporu koju često susrećemo u pretilih osoba. U dugoročnom tijeku, ovakve ponavljane epizode doprinose dugoročnom razvoju plućne hipertenzije koja je, uz dodatne potencijalne uzroke poput apneje u snu, hipoventilacijskog sindroma i kronične plućne tromboembolijske bolesti, često prisutna upravo u ovih bolesnika. Kao potencijalno multifaktorijski poremećaj, ona predstavlja pravi dijagnostički i terapijski izazov [21].

Opisano volumno opterećenje i dijastolička disfunkcija lijeve klijetke, te prateća dilatacija lijevog atrija često su organski supstrat za razvoj supraventrikulskih poremećaja srčanog ritma među kojima se učestalošću i kliničkim značajem ističe fibrilacija atrija [21].

Vrijedno je naglasiti kako uspješno liječenje pretilosti, prema dostupnim podacima dovodi do regresije opisanih, pretežno volumnim opterećenjem izazvanih promjena srca, pa tako postoje uvjerljivi podaci da redukcija tjelesne težine u dugoročnom praćenju kod većine bolesnika vodi smanjenju mase lijeve klijetke, redukciji njenog dijametra na kraju dijastole, smanjenju lijeve pretklijetke, normalizaciji sistoličke funkcije lijeve klijetke, te smanjenju tlaka u plućnoj arteriji. U području reverzibilnosti dijastoličke disfunkcije lijeve klijetke još uvijek imamo vrlo malo znanstvenih spoznaja. Ograničeni podaci kojima raspolažemo, ukazali su na činjenicu kako bi normalizacija tjelesne težine potaknuta postupcima barijatrijske kirurgije mogla voditi izostanku regresije poremećaja dijastole lijeve klijetke zbog jatrogeno uzrokovanog manjka nekih biološki aktivnih pre-

hrambenih sastojaka dok o utjecaju drugih metoda mršavljenja gotovo da ništa ne znamo. Vrlo aktualno i nedovoljno istraženo je i pitanje o tome koje kardiovaskularne promjene u pretilih bolesnika postaju ireverzibilne i kada. Ovo se u prvom redu odnosi na područje plućne hipertenzije koja se diferencirala temom od iznimnog značaja za bolje poznavanje ukupne hemodinamike pretilosti [27].

## Kardiomiopatija debljine

Još je u 19. stoljeću Cheyne uz opis tipičnog poremećaja disanja koji se susreće u pretilih osoba [28], a koji je ostao poznat pod imenom Cheyne-Stokesovo disanje naveo i izraz “kardiomiopatiju debljine” (engl. *cardiomyopathy of obesity*, lat. *obesitas cordis*), termin koji posljednjih godina ponovo susrećemo u literaturi. U vrijeme svog prvog spominjanja, on se odnosio na promjene srca zabilježene pri obdukcijama pretilih osoba, dok je današnje značenje usmjereno na ehokardiografsko prisustvo obilnog epikardijalnog masnog tkiva, te na njegova ne tako davno definirana parakrina i endokrina djelovanja. Uz navedeno, predmetni izraz obuhvaća i “masnu infiltraciju” miokarda koja je zapravo masna metaplazija srčane muskulature uz degeneraciju kardiomiocita potaknutu lipotoksičnošću, apoptozu posredovanu slobodnim masnim kiselinama, te atrofiju kardiomiocita uzrokovanu tlačnim opterećenjem. Pored navedenog, danas znamo za “masnoj infiltraciji” patofiziološki blizak i često istodoban razvoj strukturnih i funkcionalnih promjena provodnog sustava srca.

Iako termin “kardiomiopatija debljine” prema suvremenoj definiciji i klasifikaciji kardiomiopatija nije ispravan, obzirom da promjene koje podrazumijeva ne spadaju u ovu skupinu kardiovaskularnih poremećaja, u nedostatku primjerenijeg izraza njegovo korištenje ipak doprinosi širenju svijesti o ovim značajnim, a u široj stručnoj javnosti još nedovoljno poznatim učincima debljine [21,29].

## Zatajivanje srca

Pretili se osobe često obraćaju liječniku zbog zaduhe u naporu i oticanja donjih ekstremiteta. Poznavajući njihove hemodinamske osobitosti, ovi simptomi / znaci koji se često tretiraju kao očekivane i ne pretjerano impresivne manifestacije debljine mogu odista biti izraz slabog kardiovaskularnog funkcionalnog statusa (“treniranosti”) i lokalnih promjena potkoljenica (venska insuficijencija, poremećena statika stopala), znak volumnim opterećenjem izazvane tranzitorne i reverzibilne plućne hipertenzije u naporu, ali i prvi pokazatelji zatajivanja srca u osoba visokog rizika za njegov razvoj. Oni mogu predstavljati i prve manifestacije trajne plućne hipertenzije koja je u ovoj skupini bolesnika također česta, te obično multifaktorijalna [21,30].

Zatajivanje srca se u težim oblicima pretilosti može razviti kroz nekoliko tipičnih, izoliranih ili povezanih modela. Najčešće zbog povećanog ukupnog cirkulacijskog, te udarnog i minutnog volumena dolazi do negativnog remodeliranja lijeve klijetke koja povećava svoj dijametar uz porast stresa na jedinicu površine miokarda, te uz razvoj dijasoličke i sistoličke disfunkcije vodi razvoju zatajivanja lijevog ventrikla. Kao posljedica volumnog opterećenja desnog srca, obično uz dodatnu apneju u snu i hipoventilacijski sindrom, te ponavljaju hipoksiju i acidozu dolazi do razvoja plućne hipertenzije s morfološkim i potom manifestnim funkcionalnim promjenama desnog srca, simptomima i znacima njegovog zatajivanja. Često pak i zatajivanje lijevog ventrikla u kasnijoj fazi dovodi do razvoja plućne venske kongestije koja potom izaziva sekundarnu plućnu hipertenziju. Ove promjene mogu biti izolirani uzrok popuštanja desnog srca, iako se mehanizmi najčešće preklapaju potvrđujući klinička iskustva koja, uz moguće izolirane oblike desnostranog i lijevostranog zatajivanja srca, ipak kao najčešće javljanje ističu globalno zatajivanje srca visoke indicencije u pretilih osoba [21,31].

Obzirom na sve uspješnije i efikasnije liječenje većine drugih KVB-a, zatajivanje srca je danas jedina kardiovaskularna bolest s trajnim porastom incidencije, prevalencije i stope smrtnosti. Prema rezultatima Framinghamske studije, rizik od razvoja zatajivanja srca je 2 puta viši u pretilih nego u normalno uhranjenih osoba, te raste kod svakog povećanja ITM-a od 1 kg/m<sup>2</sup> za 5% u muškaraca i 7% u žena [9]. Koliki je utjecaj pretilosti na srčano popuštanje govori podatak da čak 11% ukupnog broja kliničkih slučajeva zatajivanja srca u muškaraca i 14% u žena danas možemo pripisati isključivo debljini [32,33].

## Elektrokardiografija

Tipične promjene elektrokardiograma koje se javljaju u patološkoj (III. stupanj) pretilosti obuhvaćaju lijevu devijaciju električne osi (P, QRS i T val), često prisutnu mikrovoltazu (QRS) u perifernim odvodima, ispunjene elektrokardiografske kriterije hipertrofije LV-a, znakove abnormalne depolarizacije lijevog atrija i aplanirane T valove u inferiornim (D2, D3, aVF), te lateralnim (D1, aVL, V6) odvodima. Iako su EKG-promjene značajno niže osjetljivosti i specifičnosti za detekciju srčanih strukturnih promjena od ehokardiografije, obzirom na široku dostupnost metode, neinvazivnost i nisku cijenu, elektrokardiogram bi trebao biti dio svakog preventivnog pregleda u pretilih bolesnika [34].

Pridodamo li ovim podacima činjenice kako u ovoj skupini češće susrećemo iznenadnu srčanu smrt, poremećaje srčanog ritma koji uz fibrilaciju atrija obuhvaćaju i druge disritmije, te da pokušaji mršavljenja bez stručnog nadzora često predstavljaju dodatni aritmogeni supstrat potaknut promijenjenom repolarizacijom ventrikla, značaj redovite izrade EKG-a u pretilih osoba postaje još očitiji [21,35].

## Ehokardiografija

Obzirom na kompleksne hemodinamske utjecaje i visok kardiovaskularni morbiditet pretilih bolesnika, ehokardiografija bi danas trebala biti dio njihove rutinske skrbi. Konvencionalni dvodimenzijски ultrazvuk srca s Dopplerskim analizama, uz integraciju nekih relativno novijih ehokardiografskih tehnika, u većine bolesnika daje pouzdane i visokoreproducibilne odgovore na većinu kliničkih pitanja uz mogućnost ekstenzije pretrage u transezofagusnu ehokardiografiju prema indikacijama (najčešće suboptimalan transtorakalni i epigastrični prikaz). Kvantifikacija subepikardijalnog masnog tkiva i isključenje sumnje na lipomatozu interatrijskog septuma, uz definiranje ključnih morfoloških (dijametar lijeve klijetke na kraju dijasole, veličina lijeve pretklijetke i desne klijetke, debljina miokarda lijeve klijetke) i funkcionalnih (sistolička i dijasolička funkcija lijeve klijetke, tlak u plućnoj arteriji) odrednica predstavljaju klinički relevantne podatke u ranoj dijagnostičkoj procjeni kardiovaskularnih promjena i longitudinalnom praćenju bolesnika. Još uvijek nemamo pouzdane podatke o tome kod kojih bolesnika s pretilošću i kada indicirati ehokardiografiju, te u kojim bi vremenskim intervalima bilo idealno pretragu ponavljati. Iako se sada ovi bolesnici rutinski ne upućuju na ultrazvuk srca u fazi dok nemaju značajnih simptoma, pretpostavlja se kako bi ovakva klinička praksa doprinijela ukupno boljoj zdravstvenoj skrbi, a rana dijagnostika kardiovaskularnih promjena mogla biti učinkoviti motivacijski čimbenik u poticanju terapijskih promjena ili čak predstavljati novu indikaciju za barijatrijsko kirurško liječenje debljine. U većini specijaliziranih kliničkih centara posvećenih pretilosti, danas se na ehokardiografiju upućuju svi bolesnici s pretilošću III. stupnja, a pretraga se uglavnom ponavlja u vremenskom periodu od dvije godine ili prema kliničkoj indikaciji (ev. relevantan klinički događaj). Za formiranje konačnih stavova i oblikovanje preciznih postupnika, u ovom su području potrebna dodatna prospektivna istraživanja [36,37].

## Periferna venska bolest i plućni tromboembolizam

Pretili bolesnici imaju visoku prevalenciju periferne venske bolesti – venske valvularne inkompetencije koja se povezuje sa smanjenom pokretljivošću i redovito niskom dnevnom spontanom aktivnošću, velikim volumnim opterećenjem, te sklonošću perifernoj limfnoj insuficijenciji. Uz često prisutne cirkardijalne venske edeme koji su, osim opisanih uzroka, dijelom povezani i s promjenama lokomotornog sustava - u prvom redu poremećenom arhitektonikom stopala, u ovih je bolesnika visoka prevalencija kroničnih trofičkih promjena kože potkoljenica – pretibijalnih ulceracija i celulitisa uz prateći povišen rizik od razvoja erizipela koji se posljednjih godina prometnuo značajnim izoliranim

negativnim prediktorom ishoda u zatajivanju srca. Kožne se promjene javljaju i bez prisutnosti zatajivanja desnog ventrikla, iako se ono može, kao i često pridruženi utjecaji povećanog tlaka u plućnoj cirkulaciji, isključiti tek ehokardiografijom ili drugim dijagnostičkim pretragama [37].

Incidencija duboke venske tromboze raste linearno s porastom ITM-a, a opseg struka veći od 100 cm smatra se neovisnim rizikom za njen razvoj. Pretilost povećava rizik od plućne tromboembolije u žena, dok ovaj odnos nije dokazan u muškaraca. Bolesnici s ITM-om većim od 40 kg/m<sup>2</sup> imaju jasno povećanu prevalenciju kronične plućne tromboembolijske bolesti, a isti klinički kriterij predstavlja neovisan čimbenik rizika za smrt od plućne tromboembolije [38].

### **Kardiorespiratorne promjene**

Bolesnici s pretilošću III. stupnja imaju značajne respiracijske specifičnosti: povećane ventilacijske potrebe i neminovno veći ukupan respiratorni rad, a što uz neefikasnu respiratornu muskulaturu, smanjen funkcionalni rezervni respiratorni kapacitet i smanjen ekspiratorni rezervni volumen vodi u ventilacijsko-perfuzijski nesrazmjer. Patološka pretilost tako je redovito praćena alveolarnom hipoventilacijom [21].

U pretilosti se visokom prevalencijom ističe i opstruktivna apneja u snu koja je prvotno opisana upravo u ovih bolesnika. Taj ozbiljni poremećaj sa značajnim utjecajem na razvoj dodatnih komorbiditeta i dugoročni ishod definiramo kao opstruktivnu apneju i hipopneju u spavanju uz prateću dnevnu pospanost i/ili poremećenu kardiorespiratornu funkciju. Bolesnici koji razvijaju apneju u snu imaju visoku sklonost arterijskoj hipertenziji, aterosklerozi, metaboličkom sindromu, poremećajima srčanog ritma, plućnoj hipertenziji, zatajivanju srca, akutnom infarktu miokarda, akutnom cerebrovaskularnom inzultu i visok ukupni mortalitet [21,39].

### **Poremećaji srčanog ritma i iznenadna srčana smrt**

Visok rizik od iznenadne srčane smrti u pretilih bolesnika zabilježio je još Hipokrat riječima: "Izenadna smrt je češća u onih koji su prirodno debeli nego u onih koji su mršavi". Ove su opservacije znanstveno potvrđene, te je dokazano kako rizik od iznenadne srčane smrti raste s porastom ITM-a u oba spola. Framinghamska je studija potvrdila da je on veći u pretilih i do 40 puta, a NHANES III je uputio na podatak da 30 % osoba s predijabetesom ima produljen QT-interval. Također, u pretilih su utvrđeni visokofrekventni EKG-potencijali niske voltaže na kraju QRS-kompleksa i ST-segmenta koji povećavaju rizik od ventrikulskih poremećaja ritma i iznenadne srčane smrti [40,41].

## ZAKLJUČAK

Pretilost kao terapijski otporna bolest epidemijskih razmjera, u nizu negativnih manifestacija obuhvaća i značajne kardiovaskularne promjene, hemodinamske specifičnosti, te visoku incidenciju komorbiditeta koji značajno utječu na ukupni klinički tijek i prognozu. Poznavanje kardiovaskularnih specifičnosti pretilih bolesnika, osnova je sveobuhvatnog sagledavanja poremećaja, pravovremene dijagnostike i prilagodbe terapijskog pristupa.

## Literatura

- [1] Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox, and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009; 53: 1925-32.
- [2] Holvoet P. Relations between metabolic syndrome, oxidative stress and inflammation and cardiovascular disease. *Verh K Acad Geneesk Belg.* 2008; 70: 193-219.
- [3] Poirier P, Eckel RH. Obesity and cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep.* 2002; 4: 448-53.
- [4] Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH. American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997. American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2006; 113: 898-918.
- [5] Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 1999; 341: 1097-105.
- [6] Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, Taskinen MR, Groop L. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2001; 24: 683-9.
- [7] Schulte H, Cullen P, Assmann G. Obesity, mortality and cardiovascular disease in the Munster Heart Study (PROCAM). *Atherosclerosis.* 1999; 144: 199-209.
- [8] Lind L, Siegbahn A, Ingelsson E, Sundstrom J, Arnlov J. A detailed cardiovascular characterization of obesity without the metabolic syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2011; 31: e27-34.
- [9] Garrison RJ, Castelli WP. Weight and thirty-year mortality of men in the Framingham Study. *Ann Intern Med.* 1985; 103: 1006-9.
- [10] Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, Benilian P, Boysen G, Cifkova R, Deaton C, Ebrahim S, Fisher M, Germano G, Hobbs R, Hoes A, Karadeniz S, Mezzani A, Prescott E, Ryden L, Scherer M, Syvanne M, Scholte Reimer WJ, Vrints C, Wood D, Zamorano JL, Zannad F. Eu-

- ropean Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR); ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* 2012; 33: 1635-701.
- [11] Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci.* 1993. 306; 117-23.
- [12] Manson JE, Willett WC, Stampfer MJ, Colditz GA, Hunter DJ, Hankinson SE, Hennekens CH, Speizer FE. Body weight and mortality among women. *N Engl J Med.* 1995; 333; 677-85.
- [13] Keaney JF Jr, Larson MG, Varsan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ. Framingham Study. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 434-9.
- [14] Morrow JD. Quantification of isoprostanes as indices of oxidant stress and the risk of atherosclerosis in humans. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2005; 25: 279-86.
- [15] Lee CD, Jacobs DR Jr, Schreiner PJ, Iribarren C, Hankinson A. Abdominal obesity and coronary artery calcification in young adults: the Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) Study. *Am J Clin Nutr.* 2007; 86: 48-54.
- [16] ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular disease of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* 2013; 34: 3035-87.
- [17] Bogers RP, Bemelmans WJ, Hoogenveen RT, Boshuizen HC, Woodward M, Knekt P, van Dam RM, Hu FB, Visscher TL, Menotti A, Thorpe RJ Jr, Jamrozik K, Calling S, Strand BH, Shipley MJ. BMI-CHD Collaboration Investigators. *Arch Intern Med.* 2007; 167: 1720-8.
- [18] Anderson JW, Konz EC. Obesity and disease management: effects of weight loss on comorbid conditions. *Obes Res.* 2001; Suppl 4: 326S-34S.
- [19] Gruberg L, Weissman NJ, Waksman R, Fuchs S, Deible R, Pinnow EE, Ahmed LM, Kent KM, Pichard AD, Suddath WO, Satler LF, Lindsay J Jr. The impact of obesity on the short-term and long-term outcomes after percutaneous coronary intervention: the obesity paradox? *J Am Coll Cardiol.* 2002; 39: 578-84.
- [20] Ashraf MJ, Baweja P. Obesity: the 'huge' problem in cardiovascular disease. *Mo Med.* 2013; 110: 499-504.
- [21] Goldstein LB, Adams R, Alberts MJ, Appel LJ, Brass LM, Bushnell CD, Culebras A, DeGraba TJ, Gorelick PB, Guyton JR, Hart RG, Howard G, Kelly-Hayes M, Nixon JV, Sacco RL. American Heart Association; American Stroke Association Stroke Council. *Circulation.* 2006; 113: e873-923.

- [22] Marrone O, Bonsignore MR. Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev.* 2002; 6: 175-93.
- [23] Yki-Jarvinen H, Westerbacka J. Vascular actions of insulin in obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2000; Suppl 2: 25S-8S.
- [24] Lombardi G, Colao A, Ferone D, Marzullo P, Orio F, Longobardi S, Merola B. Effect of growth hormone on cardiac function. *Horm Res.* 1997; Suppl 4: 38S-2S.
- [25] Lavie CJ, Messerli FH. Cardiovascular adaptation to obesity and hypertension. *Chest.* 1986; 90: 275-9.
- [26] Andrade J, Khairy P, Dobrev D, Nattel S. The clinical profile and pathophysiology of atrial fibrillation: relationships among clinical features, epidemiology, and mechanisms. *Circ Res.* 2014; 114: 1453-68.
- [27] Lakhani M, Fein S. Effects of obesity and subsequent weight reduction on left ventricular function. *Cardiol Rev.* 2011; 19: 1-4.
- [28] Cheyne J. A case of apoplexy, in which the fleshy part of the heart was converted into fat. *Dublin Hosp. Rep.* 1818; 2: 216 – 23.
- [29] Maisch B, Noutsias M, Ruppert V, Richter A, Pankuweit S. Cardiomyopathies: classification, diagnosis, and treatment. *Heart Fail Clin.* 2012; 8: 53-78.
- [30] Gerlach Y, Williams MT, Coates AM. Weighing up the evidence – a systematic review of measures used for the sensation of breathlessness in obesity. *Int J Obes (Lond).* 2013; 37: 341-9.
- [31] Bastien M, Poirier P, Lemieux I, Despres JP. Overview of epidemiology and contribution of obesity to cardiovascular disease. *Prog Cardiovasc Dis.* 2014; 56: 369-81.
- [32] Kortelainen ML. Myocardial infarction and coronary pathology in severely obese people examined at autopsy. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2002; 26: 73-9.
- [33] Dunlay SM, Pereira NL, Kushwaha SS. Contemporary strategies in the diagnosis and management of heart failure. *Mayo Clin Proc.* 2014; 89: 553-76.
- [34] Alpert MA, Terry BE, Cohen MV, Fan TM, Painter JA, Massey CV. The electrocardiogram in morbid obesity. *Am J Cardiol.* 2000; 85: 908-14.
- [35] Dohadwala M, Estes NA 3rd, Link MS. New paradigms in the prevention of sudden cardiac arrest and heart failure treatment. *Curr Cardiol Rep.* 2011; 13: 377-86.
- [36] Di Bello V, Fabiani I, Conte L, Barletta V, Delle Donne MG, Cuono C, Leo LA, Dini FL, Marzili M, Pinchera A, Santini F. New echocardiographic techniques in the evaluation of left ventricular function in obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2013; 21: 881-92.
- [37] Sugerman HJ, Sugerman EL, Wolfe L, Kellum JM Jr, Schweitzer MA, DeMaria EJ. Risk and benefits of gastric bypass in morbidly obese patients with severe venous stasis disease. *Ann Surg.* 2001; 234: 41-6.

- [38] Hansson PO, Eriksson H, Welin L, Svardsudd K, Wilhelmsen L. Smoking and abdominal obesity: risk factors for venous thromboembolism among middle-aged men: "the study of men born in 1913". *Arch Intern Med.* 1999; 159: 1886-90.
- [39] Strollo PJ. Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 1996; 334: 99-104.
- [40] Kortelainen ML, Sarkioja T. Visceral fat and coronary pathology in male adolescents. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2001; 25: 228-32.
- [41] Brown DW, Giles WH, Greenlund KJ, Valdez R, Croft JB. Impaired fasting glucose, diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk factors are associated with prolonged QTc duration. Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Cardiovasc Risk.* 2001; 8: 227-33.

## The Effects of Obesity on the Cardiovascular System

### Summary

Obesity is a modern epidemic that shows significant effects on nearly all organ systems, and it is associated with a number of pathological changes and diseases, lower quality of life and poorer long-term outcome. Manifestations of obesity on the cardiovascular system are resulting from a high propensity to atherosclerosis and the significant impact on hemodynamic with long-term development of structural and functional changes of the heart. Obese patients have a higher risk to acquire ischemic heart disease, heart failure, pulmonary hypertension of inhomogeneous etiology, sleep apnea, cardiac arrhythmias and sudden cardiac death. Hemodynamic changes in obesity are primarily defined by high volume overload. Timely recognition and treatment of cardiovascular complications represent inseparable part obese patients care with a potential positive impact on the treatment of obesity itself as the underlying disorder.

**Key words:** obesity; cardiovascular complications; heart failure; coronary artery disease; obstructive sleep apnea.

*Adresa za dopisivanje / Corresponding author:*

Prof. dr. sc. Alen Ružić

Katedra za internu medicinu

Sveučilište u Rijeci

Medicinski fakultet Rijeka

Zavod za kardiovaskularne bolesti

Klinika za internu medicinu

KBC Rijeka

Krešimirova 22, 51 000 Rijeka

e-mail: alen.ruzic1@ri.t-com.hr

## BIOLOGICALLY ACTIVE INGREDIENTS FROM FOOD WITH ANTI-OBESITY PROPERTIES

*Donatella Verbanac<sup>1</sup>, Mihaela Perić<sup>1</sup>, Hana Čipčić-Paljetak<sup>1</sup>, Mario Matijašić<sup>1</sup>  
and Višnja Stepanić<sup>2</sup>*

<sup>1</sup> University of Zagreb School of Medicine, Center for Translational and Clinical Research, Department for Intercellular Communication, Šalata 2, 10000 Zagreb, Croatia

<sup>2</sup> Laboratory for Epigenomics, Division of Molecular Medicine, Ruđer Bošković Institute, Bijenička 54,, 10002 Zagreb, Croatia

### Summary

Despite the fact that almost all food possesses some pharmacological properties, there are food ingredients that due to their unique composition and mechanisms of action, exhibit moderate but still well recognized therapeutic effect. The ingredients that are responsible for this effect became gradually more interesting study topics in numerous academic and private research laboratories.

Obesity has already been recognized not only as an aesthetic, but also as a public health issue for several decades, while in the last ten years it has been classified as a disease. Number of obese people and subsequent obesity-related conditions is inevitably growing. The lack of effective drugs currently present at the market is highly evident. This directs the research into the new sources, such as the natural ones. Food is one of the most promising options that could be readily applied in searching for the new medicines for the prevention and treatment of obesity.

In addition to this, high importance is placed also on studying the relationship between the host and its microbiota, as this coexistence is responsible for the metabolic and physiological equilibrium, as well as bioavailability of some important nutraceuticals.

Application of tailor-made, personal approach in the prevention and treatment of obesity and parallel study of life-style impact on human epigenome, might significantly contribute to combat obesity - this growing issue of our civilization.

**Key words:** obesity; biologically active compounds; nutraceutical; drug discovery; microbiota; personalized medicine.

## List of abbreviations:

AMPK – AMP-activated protein kinase; ATP – adenosine triphosphate; CCK – cholecystokinin; C/EBP- $\alpha$  – CCAAT/enhancer-binding protein alpha; CYP450 – cytochrome P450; DNMT1 – DNA (cytosine-5-)-methyltransferase 1; EGCG – epigallocatechin-3-gallate; FAS – Fas cell surface death receptor; FOXO3a – forkhead box O3 transcription factor; GLP-1 – glucagon-like peptide-1; IL-6 – interleukin 6; LPS – bacterial lipopolysaccharide; MnSOD – manganese superoxide dismutase; NF- $\kappa$ B – nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells; Nrf2 – nuclear factor erythroid 2 [NF-E2]-related factor 2; OXM – oxyntomodulin; P4 – prevention, prediction, patient's participation and personalization; PP – pancreatic polypeptide; PPAR- $\gamma$  – peroxisome proliferator-activated receptor gamma; PYY3-36 – polypeptide PYY3-36; R&D – research and development; ROS – reactive oxygen species; SAM – S-adenosyl methionine; SIRT1 – sirtuin (silent mating type information regulation 2 homolog) 1 (*S. cerevisiae*); SREBP-1 – Sterol regulatory element-binding protein 1; TNF- $\alpha$  – tumor necrosis factor alpha

## INTRODUCTION

### From the molecules within the food ingredients towards new medicines

Although modern pharmaceutical drugs are commonly accepted as a miracle of the 20<sup>th</sup> century, the importance of food for achievement and maintenance of health should not be underestimated. Biologically active compounds present in food can have beneficial pharmacological effects on our organism and can promote wellbeing and health throughout the lifetime. However, we can never consider them equally efficient, effective and important as drugs since their therapeutic potential cannot be readily achieved through dietary regimens, as their healing properties are only visible in the long run. They are active, safe and available as synergistic element if used regularly for the prolonged period of time. Dietary intake can enhance our possibilities to reduce symptoms, heal faster and minimize disability.

The popularization of healthy diet design is no new phenomenon and yet the average consumer can be easily overwhelmed by the diversity of available approaches. Fortunately, medical professionals with a firm understanding of the basic nutritional principles common to any diet regimen can help guide their patients toward their best-suited options based not only on personal preferences but also on the emerging understandings of expected health implications of specific dietary choices [1].

## **On drug discovery...**

Research and development (R&D) of a new drug product with targeted and precise therapeutically relevant response is very demanding, complex and expensive endeavor. The overall R&D process resulting with market launch of the new drug lasts up to 13.5 years, with an average cost of \$1.8 billion that progressively increases. This is due particularly to the more demanding regulatory requirements and increasingly cost-constrained healthcare systems [2].

## **New marketing possibilities**

Changing demographics and life expectations will generate 'new' patient populations and 'new' conditions. In order to develop and launch drugs in the most lucrative way, pharmaceutical industry needs to explore new areas of science and include targeted customer groups at the early phase of drug research and development process. The industry has to recognize where added value for patients, beyond just providing drugs, can be profitably achieved. After deciding on the main focus, they need to identify, retain or build specific capacities necessary to achieve their goals and gain significant advantages over the competitors [3].

The newly emerging market opportunities are mainly concentrated around the following segments – prevention, prediction, patient's participation and personalization (P4) of medical approach and therapies. New therapeutic options that are being developed in the last decade comprise small molecules, biologicals (e.g. recombinant proteins, gene therapy, stem cells-based approach), as well as nutraceuticals.

## **Obesity – threat and challenge**

Obesity is a nutritional disorder that can only be considered as an epidemic with devastating health implications. Despite this, it has been mainly regarded in the public eye as merely an aesthetic apprehension. Currently, the number of people worldwide who are obese is equal to the number of those who are starving. According to the current trajectory, majority of the United States population will be obese by the late 2040's [4]. Obesity represents a heavy financial burden on the healthcare system in developed countries. Strum [5] estimates that an added \$395 or 36% of annual medical expenditures is spent on adults with obesity as compared to normal weight adults with costs increasing as obese adults age into obese elderly. In 2008, 9.1% of the United States national health expenditure or \$147 billion was ascribed to the direct and indirect costs of obesity [6] and it is estimated that it will increase up to 17.6% by 2030, meaning that 1 in every 6 dollars spent on healthcare will be attributed to obesity [4].

Obesity is also an emerging issue in Mediterranean countries (Croatia included) especially amongst children which represents a great concern [7]. This trend is attributable to an increasingly sedentary lifestyle, as well as to excess sugary and salty snacks. In our era of globalization, geographic distribution is no longer a key determinant of dietary choices and it is, in fact, the availability of Western-style cheap foods and large chain stores that are taking their toll on dietary choices [8,9].

Obesity is now understood to be a chronic inflammatory disease [10] largely influenced by the adipose tissue metabolic activity [11]. In order to make the best use of the Mediterranean diet anti-inflammatory properties, the pro-inflammatory impact of excess adipose tissue must be reduced. Specifically, increased inflammation in the adipose tissue appears to be, at least in part, promoted by elevated levels of bacterial-associated lipopolysaccharide (LPS) in the gut [12,13], thus furthering the incentive to explore the relationship between the gut microorganisms and food as a means of intervention in this metabolic disorder.

### **Changes in lifestyle and the increase of chronic diseases**

Increased affluence and urbanization led to a lifestyle of daily routine characterized by less physical activity and more readily available foods with higher energy densities having as a consequence an increase in overweight individuals. In 2008, across the 27 countries of the EU, 59% of adult men and 48% of adult women were either overweight or obese [9]. Furthermore, the prevalence of chronic non-communicable diseases such as cardiovascular diseases, high blood pressure and type 2 diabetes has increased, leading to concerns about the reduced quality of life. Modern lifestyles and longer life are also linked to various mental health issues such as depression, poor concentration and loss of memory [9]. For much of its history, nutrition science has focused on the role of essential nutrients in preventing metabolic deficiencies. However, there is now a need to ensure not only the necessary levels of key nutrients but also of functional components in the context of lifestyle changes and declining energy expenditures.

### ***Food and metabolism***

#### ***Basic equation of metabolism***

All metabolic processes ideally adhere to one basic law: food and oxygen provide for the production of carbon dioxide, water and energy. Half of the produced energy, in the form of heat, maintains the body temperature necessary for optimal chemical reactivity. The remainder of the energy provided

from food takes the form of energy-dense compounds such as ATP. It is worth remembering the vital role of oxygen in allowing the optimal processing of foods and that a deficiency of oxygen, hypoxia, is a contributing step toward inflammation [14].

### *Definition of food*

In addition to the macronutrients (proteins, carbohydrates and lipids) essential dietary intake also includes micronutrient minerals and vitamins. Nutritional supplements ensure a complete intake of micronutrients [15] since their quantities in foods are declining due to soil depletion and food processing [16]. Water is also considered to be the essential nutrient assuring the crucial media in which our biochemical and metabolic reactions can take place [17]. Although these fundamental components are required by all humans, precisely how each individual processes these nutrients is determined by the interplay of many components, some of which can be directly influenced by lifestyle and dietary choices.

### *Functional food and nutraceuticals*

Many definitions for functional foods exist worldwide but there is no official or commonly accepted one. Some authors consider any food as indeed functional because it provides nutrients and has a physiological effect. So, functional food can be considered a marketing term for a food whose attraction lays in its health claims and the way the product is perceived. Some even believe that, any food, if marketed appropriately and accompanied with particular health claim, is a functional food. Some foods deemed to be functional are actually natural whole foods where new scientific information about their health qualities can be used to proclaim benefits. Many, if not most, fruits, vegetables, grains, fish, and dairy and meat products contain several natural components that deliver benefits beyond basic nutrition. Examples include lycopene in tomatoes, omega n-3 fatty acids in salmon or saponins in soy. Even tea and chocolate have been noted in some studies as having functional attributes, i.e. attributes beyond the provision of elementary nutrients.

Others think that only fortified, enriched or enhanced foods with a component having a health benefit beyond basic nutrition should be considered as functional. Most definitions suggest that a functional food should be, or look like, a traditional food and must be a part of our regular diet. A functional food can be targeted at the whole population or at particular groups, which may be defined, for example, by age or genetic constitution.

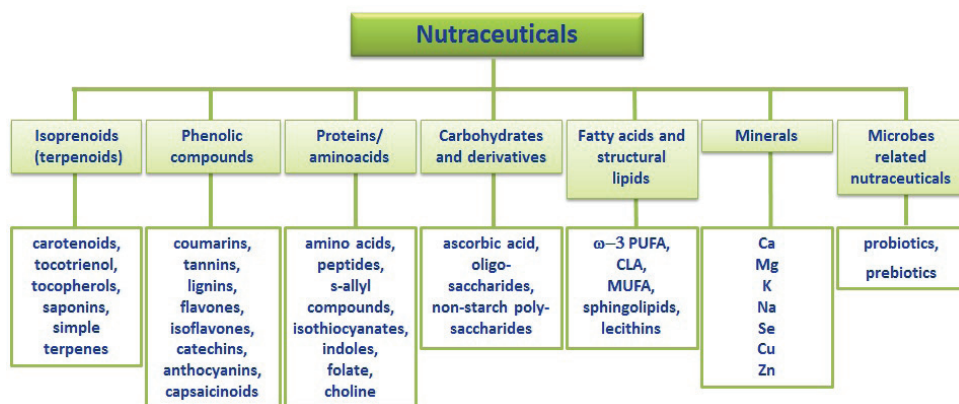
## Working definition

The European Commission Concerted Action on Functional Food Science in Europe (FUFOSE) ([ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/kbbe/docs/functional-foods\\_en.pdf](http://ftp.cordis.europa.eu/pub/fp7/kbbe/docs/functional-foods_en.pdf)) proposed the following working definition of functional food:

“A food that beneficially affects one or more target functions in the body beyond adequate nutritional effects in a way that is relevant to either an improved state of health and well-being and/or reduction of risk of disease. It is consumed as part of a normal food pattern. It is not a pill, a capsule or any form of dietary supplement.”

## Chemical classes of nutraceuticals

Biologically active compounds come from the wide variety of chemical classes (Fig. 1.) ranging from simple minerals and amino acids, to more complex ingredients such as isoprenoids, phenolic compounds or microbe related nutraceuticals. These ingredients can provide means to address the increasing burden on the health care system by promoting health through prevention rather than treatment.



**Figure 1.** Nutraceuticals are currently divided into different classes of chemical compounds (phenolic and isoprenoids), as well as constituents from the macro and micro nutrients and finally into the class of microbial derived metabolites.

## Plant derived polyphenols

Plant polyphenols are compounds abundant in vegetables, fruits, cereals, wine and tea, particularly green and black. However, they generally have been

found in low- / sub-  $\mu\text{M}$  concentration in the blood when there are applied as pure substances [18]. There are two reasons for their poor oral bioavailability. First, polyphenols which are redox-active molecules, such as quercetin and epigallocatechin-3-gallate (EGCG), are prone to auto-oxidation which modifies their structures and reduces their bioavailability. Second, as xenobiotics, polyphenols are extensively metabolized by intestinal bacterial enzymes as well as by various human metabolic enzymes. These transformations change their structure and thus affect their biological activities. To compensate for such properties, much effort has been invested in the development of nano-formulations that would prevent their (bio)chemical transformations and would enable efficient delivery to the desired place of action.

However, there is also a parallel effect of food polyphenols towards microbiota [19]. Polyphenols, in the form of glycosides, are present in the ingested food and as such are able to modify the composition of the gut microbiota. These glycosides are cleaved at the glycosid bonds by the microbiota, thus liberating glycans subsequently used for microbiota survival. Additionally, released glycans modify the relative proportions of various bacterial strains in the gut, e.g. they increase the relative proportion of *Bacteroidetes* known to be reduced in obese people. Thus, a supplementation with polyphenols through or in combination with food rich in polyphenols (e.g. apples, grapefruit, kiwi, onion, green tea) may contribute to body weight reduction in obese people and maintenance of the healthy body weight.

Plant polyphenols can contribute to both prevent and cure obesity. Obesity has been associated with inflammation and oxidative stress. Adipose tissue produces adipocytokines (shortly adipokines) like leptin, IL-6 and TNF- $\alpha$  which induce production of reactive oxygen species (ROS). Polyphenols, on the other hand, have been known for their antioxidative and anti-inflammatory activities, directly scavenging various ROS. For example, quercetin and EGCG are particularly strong antioxidants, while polyphenols which are weaker radical scavengers (e.g. apigenin) contribute to the maintenance of homeostatic ROS levels by inhibiting ROS generating enzymes and/or inducing expression of antioxidant and detoxifying enzymes. In the context of obesity, polyphenols have been found to suppress fat absorption from the gut and uptake of glucose by skeletal muscles, inhibit various uptake transporters and CYP450 isoenzymes and also inhibit anabolic pathways and stimulate catabolic pathways in adipose tissues [20].

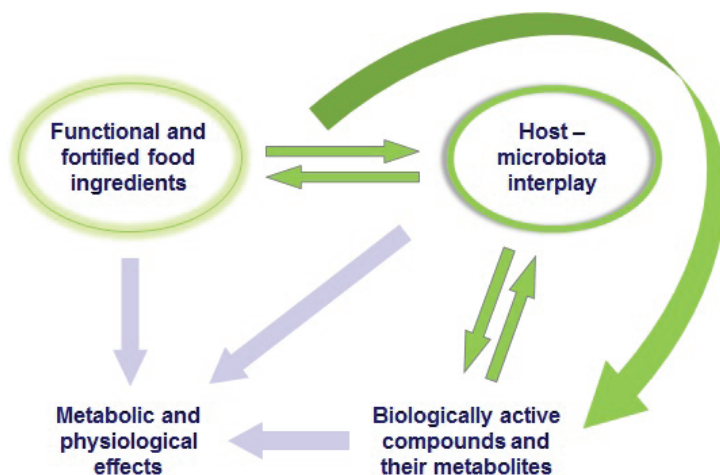
Polyphenols generally show hormetic dose-response curves with the U- or J-shape, meaning that they primarily act as pro-oxidants and are cytotoxic at high concentrations ( $>50 \mu\text{M}$ ), while demonstrating antioxidant and anti-inflammatory effects at low concentrations [21-23]. Polyphenols modulate activi-

ties of various transcriptional factors particularly redox-sensitive ones such as NF- $\kappa$ B (the main inflammatory mediator), Nrf2 (the main regulator of antioxidant and detoxifying molecules) and PPAR- $\gamma$  (the nuclear hormone receptor acting as adipogenic transcription factor). Some polyphenols have also been found to modify epigenome by direct targeting epigenetic enzymes or indirectly through effecting concentrations of their co-factors, like S-adenosyl methionine (SAM) [18]. By regulating genome transcription polyphenols are able even in small doses impact various signaling pathways and biological processes.

At low doses, polyphenols suppress adipocyte differentiation and proliferation. Quercetin exerts anti-adipogenesis activity by activating the AMPK signal pathway [22]. Its treatment (10-100  $\mu$ M) of 3T3-L1 pre-adipocytes reduced the expression of adipogenic transcription factors and enzymes like SREBP-1, C/EBP- $\alpha$ , PPAR- $\gamma$  and FAS at the protein level by activating the AMPK signaling pathway. Similar effects have been observed for EGCG [24].

#### *Expectation from the new generation of functional food*

The motivation for development of functional foods has arisen from the growing interest in the relationship between diet, specific food ingredients and health. Healthy eating can make a key contribution to human health and well-being, but busy consumers may not have the time to access their optimal diet. Functional foods can provide health enhancing ingredients in a convenient form (Fig. 2).



**Figure 2.** Functional and fortified food has influence on host-microbiota relationship and their equilibrium. Additionally, generated metabolites and pharmacologically active compounds provoke subsequent effect on our metabolism and physiology in general.

Awareness of associations between food and health continually increases as the evidence of their interplay accumulates. The importance of a healthy lifestyle, including the diet and its role in reducing the risk of illness and disease has now become a common knowledge. Alongside growing affluence across Europe, this knowledge has allowed easier access to a safer, more varied diet, all of which should promote longevity. Most recent advances in food and nutrition sciences have highlighted the possibility of modulating some specific physiological functions through food intake [25].

#### *Strategies to control obesity with nutraceuticals*

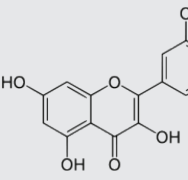
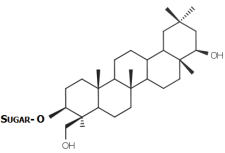
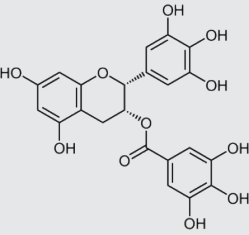
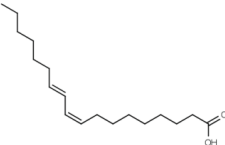
The development of functional foods for weight control involves the knowledge of the body weight control system. There are several approaches reported for the body weight control by incorporating functional ingredients into the food [26]. Observed effects of particular biologically active molecule(s) could be mainly explained by the following suggested mechanisms of action:

1. Inhibition of food intake (by inhibiting orexigenic signals or enhancing anorexigenic signals);
2. Controlling and retreating the bioavailability of nutrients (by suppressing the digestive enzymes and/or interacting with them to physically prevent their absorption);
3. Increasing stimulation of energy expenditure (EE) (thermogenesis); and
4. Modifying the composition of the gut microbiota.

#### *Molecules with proven activities and promising results*

There are number of biologically active compounds from different types of food and food ingredients which have triggered increased attention by scientific and industrial sectors. Some of them are currently considered as promising hits/leads for the further developed as new therapeutics are provided in Table 1. Briefly, quercetin (although possessing many pleiotropic effects) and black soys saponins are investigated additionally as digestive enzymes (amylase and lipase) inhibitors. They are often called “natural tetrahydrolipstatin or natural Orlistat” referring to the currently used drug produced by Roche which acts locally in the intestine as pancreatic lipase inhibitor. Polyphenolic catechines and xanthines although possessing mild effect in enhancing thermogenesis and reducing obesity, if used constantly for a longer period of time can have highly beneficial effects on maintaining desirable body weight. Finally, conjugated linoleic acid(s) represents an interesting lead since among other effects, it also decreases leptin levels in serum, halting and diminishing down-regulation of receptors in the obese individuals.

Table 1. Selected biologically active compounds with promising anti-obesity activity

| Name/<br>Source                                                                                     | Basic structure                                                                     | Activity/Mode of action                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | Literature                                                                                                                                                                    | Remarks                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|
| Quercetin/<br>onion,<br>apple, kiwi,<br>artichokes                                                  |    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- additive and/or synergistic effect via transcription mechanisms mediated by NF-<math>\kappa</math>B, AMPK, PPAR<math>\gamma</math>, PGC-1<math>\alpha</math>, Nrf2</li> <li>- inhibition of digestive enzymes (amylase)</li> <li>- decreasing adipogenesis</li> </ul>          | Lo Piparo 2008 27; Aguirre 2011 21 ; Del Rio 2013 28; Zamora-Ros 2014 29; <a href="http://europepmc.org/abstract/MED/16802696">http://europepmc.org/abstract/MED/16802696</a> | - as a isolated compound exhibits low bioavailability        |
| Black soy saponins/<br>beans,<br>souses, milk,<br>cheese                                            |    | <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibition of pancreatic lipase</li> <li>- weight loss in animals proven</li> </ul>                                                                                                                                                                                            | Han 2001 30; Kim 2009 31; Kim 2013 32.                                                                                                                                        | - obesity in human - not yet assessed                        |
| Cathechins and xanthines/<br>green tea,<br>black tea,<br>coffee, white layer below the citrus' peel |   | <ul style="list-style-type: none"> <li>- thermogenesis enhancement</li> <li>- adipogenesis decrease</li> <li>- decrease of fat accumulation in obese animals</li> <li>- potential to reduce obesity in human, however the effect is short lasting and mild</li> </ul>                                                   | Kovacs 2004 33; Westerterp-Plantenga 2005 34 ; Huang 2009 35.                                                                                                                 | - effective only if used regularly for longer period of time |
| Conjugated linoleic acid (CLA) mixture/<br>ruminant's meat, seed oil                                |  | <ul style="list-style-type: none"> <li>- inhibition of lipoprotein lipase</li> <li>- stimulation of enzymes associated with the fatty acids <math>\beta</math> oxidation</li> <li>- decrease of leptin in serum</li> <li>- decrease of weight in obese animals</li> <li>- decrease of weight in obese humans</li> </ul> | Nagao and Yanagita 2005 36<br>Silveira 2007 37.                                                                                                                               | - effects in human have not been completely assessed yet     |

## What is next and how to proceed in fighting obesity epidemics?

*Follow our metabolism and consider epigenetics*

The overall metabolic regulation should be considered with regard to intrinsic, external and epigenetic contributors.

The intrinsic components include the hypothalamus, the neuroendocrine control center for most metabolic processes. While hypothalamic function generally remains within predictable ranges, the variable quantity and composition of adipocytes between individuals are most significant in their role as metabolically active tissue. Fat/adipose tissue needs to be recognized not only as having insulation and storage function but also as being the main site for production of leptin, adiponectin and resistin and other proteins and peptides which collectively influence the balance of intake and expenditure coordinated by the hypothalamus [38,39].

In addition to the hypothalamus and adipocytes, a third intrinsic component, having been widely accepted as such since the late 1990's publication of "The Second Brain", is the gastrointestinal (GI) tract [40]. This massive system of digestion and absorption is connected to metabolic regulation as the location for 90% of the body's serotonin receptors, a neurotransmitter well known to modulate mood, satisfaction, pleasure and affect.

The GI tract plays a key role in sensing and signaling food intake to the brain [41] *via* gut hormones. Therefore a number of peptides synthesized in the GI tract have been investigated as potential drug targets for the appetite metabolic regulation. The possibility of developing active ingredients that modulate the secretion and/or signaling of these peptides made this field an attractive drug discovery platform. So far, relatively few gut hormones have been completely investigated for their effects on fine-tuning of appetite and energy expenditure. Those found to affect food intake are peptide YY3-36 (PYY3-36), pancreatic polypeptide (PP), glucagon-like peptide-1 (GLP-1), oxyntomodulin (OXM), ghrelin, amylin, and cholecystokinin (CCK) [41,42]. Ghrelin stimulates appetite and food intake, in contrast to all other known gut hormones that promote "satiation" (cause meal cessation) and/or promote "satiety" (delay the initiation of the next meal) [43].

Obesity arises as a result of interplay between the individual behavior and unhealthy environmental factors, genetic background and epigenetic factors. Epigenetics studies the heritable changes in gene expression that do not involve changes of the DNA sequence. Epigenome denotes heritable chemical modifications of DNA and histone molecules, such as DNA methylation and histone acetylation and methylation, which all together determine a way of chromatin folding and thus gene activity. Based on the presence of a specific epigenetic modification, so-called epigenetic marks, the chromatin becomes less or more condensed, that is more and less active, respectively. Dietary behavior is found to considerably modify the human epigenome [44]. Epigenome is greatly determined *in utero* and at an early age, but can be altered during life, particularly through diet and related food ingredients.

Considerable part of polyphenols' cancer chemopreventive potency is related to their effects on epigenome [18] by means of reversing aberrant gene methylation patterns. For example, EGCG is an inhibitor of methylation activity of DNMT1 as well as down-regulator of its expression. Quercetin and resveratrol are known activators of mutually dependent key enzymes in regulating metabolism - AMPK (its phosphorylation) and SIRT1 (its expression) [45].

SIRT1 deacetylates transcriptional factor FOXO3a what leads to up-regulation of manganese superoxide dismutase (MnSOD) [46]. The MnSOD has been connected with the elderly obesity [47]. It is interesting that a threefold increase in the expression of MnSOD gene has been associated with a decreased CpG methylation comparing a vegetarian with an omnivore group what may be ascribed to the influence of plant polyphenols on epigenome [44].

### *Microbiota – our allies in fighting obesity*

The human body is home to a large number of distinct microbial communities, with the densest population in the distal gut (the gut microbiota). The vast array of gene products provided by resident microbes is known to diversely supplement the host's own metabolic processes [48]. This includes the extraction of energy from dietary components, an association that is, for example, essential with regard to polysaccharides and lipids [12]. Further influences of the gut microbiota include modulation of neurohormones and gut-derived lipids, short-chain fatty acids, triglyceride clearance, vitamin biosynthesis and mucosa associated immunity [48]. Evidence from experimental animal models and human subjects indicate that changes in the gut microbiota (with prebiotics and/or probiotics) may participate in the control of the development of metabolic diseases associated with obesity [49].

The metabolic activities of gut microbiota facilitate the extraction of phosphorylated nucleotides (chemical energy) from indigested dietary substances, afterward stored in host adipose tissue for later use [50]. Cani et al. [51] suggested different mechanisms to explain the metabolic shift towards energy storage: (1) gut microbiota can increase the capacity to harvest energy from the food and (2) gut microbiota can modulate plasma lipopolysaccharides levels which activate the inflammatory tone and the onset of obesity and type 2 diabetes.

Targeting and modulating microbiota composition and functionality is becoming an increasingly widespread investigational therapeutic strategy. Such approaches are applying specific antibiotics, introducing food supplements in the form of probiotics and prebiotics and modifying the dietary components to achieve required and significant health benefits. Probiotics are live microorganisms which when administered in adequate amounts confer a health benefit on

the host, while prebiotics are selectively fermented ingredients that allow specific changes, both in the composition and/or activity in the GI microorganisms that confer benefits upon host well-being and health, whereas their mixture is called a synbiotic [10]. Interventions aimed at improving health parameters through microbiota modifications with adjusting the diet and using pre- and probiotics supplements have already shown some promising results on several clinical indications, including obesity [52]. Nevertheless, progress in understanding the mechanisms by which the gut microbiota interact with the host and knowledge about the long-term health effects of microbiota modulation will provide new opportunities for additional pharmacological or dietary intervention [53].

### *Personalized approach*

World-wide changes in today's attitudes, information management, science and technology are all evolving on a converging course with one thing at the center – the individual. Taken separately each of these forces is important. Taken together, they synergistically change the health sector towards personalized medicine approach. Personalized medicine primarily involves an individual approach to the patients aiming at better predicting, preventing and treating diseases as well as monitoring them in their daily life. The principle of personalized medicine is the assumption that the disease is treated on the basis of the patient's specific individual characteristics and needs. This requires a high level of understanding of all available data and using the knowledge of molecular biology, physiology and clinical features of diseases as well as transferring this knowledge to patients and the community at large (see: [www.epma.com](http://www.epma.com)).

The biggest potential of the personalized approach to medicine lies in the ability to seek solutions which are, from the very beginning, better fitted to different groups of patients compared to the so-called 'one size fit all' approach. Of course, the huge impact that the use of so-called general or universal drugs (particularly antibiotic therapy) has played on people's health, cannot be completely dismissed [54].

Application of tailor-made, personal approach in prevention and treatment of obesity and parallel study of epigenome-modifying life - style associated factors, might significantly contribute to combat obesity - this growing issue of our civilization. The physicians of the future will be surely more aware of the important role the diet and dietary ingredients play in the disease progression but at the same time will hopefully have at hand the extended therapeutic arsenal, including functional foods and nutraceuticals, in the battle against obesity.

**Acknowledgment:** This work has been supported in part by the Croatian Science Foundation under the project MINUTE for IBD; number 5467.

## References

- [1] Parish J, Peric M, Cipic Paljetak H, Matijasic M, Verbanac D. Translating the Mediterranean diet: from chemistry to kitchen. *Periodicum Biologorum* 2011;113:303-310.
- [2] Verbanac D, Stepanic V, Lucic B, Amic D. "The Must" of the Drug Discovery and Development is - Interdisciplinarity. *Bioinformatics and biological physics: proceedings of the scientific meeting* 2013;179-189.
- [3] Gilbert J, Preston H, Singh A. Rebuilding Big Pharma's Business Model. *In Vivo: the buisness and medicine report* 2003;21:available at: [http://www.fredreichheld.com/bainweb/PDFs/cms/Public/rebuilding\\_big\\_pharma.pdf](http://www.fredreichheld.com/bainweb/PDFs/cms/Public/rebuilding_big_pharma.pdf).
- [4] Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity* 2008;16:2323-2330.
- [5] Strum R. The effects of obesity, smoking and drinking on medical problems and costs. *Health Affairs* 2002;21:245-253.
- [6] Finkelstein EA, Trogdon JG, Cohen JW, Dietz W. Annual medical spending attributable to obesity. *Health Affairs* 2009;28:822-831.
- [7] Lazarou C, Panagiotakos DB, Matalas AL. Physical activity mediates the protective effect of the Mediterranean diet on children's obesity status: The CYKIDS study. *Nutrition* 2010;26:61-67.
- [8] Balanza R, Garcia-Lorda P, Perez-Rodrigo C, Aranceta J, Bonet MB, Salas-Salvado J. Trends in food availability determined by the Food and Agriculture Organization's food balance sheets in Mediterranean Europe in comparison with other European areas. *Public Health Nutr* 2007;10:168-176.
- [9] Caldeira C, Maragkoudakis P, Wollgast J. JRC Workshop report: How can science support policy makers in addressing the nutritional challenges of Europe? *RC Workshop report: How can science support policy makers in addressing the nutritional challenges of Europe?* 2012;EUR 25165 EN.
- [10] Perić M, Čipčić Paljetak H, Matijašić M, Verbanac D. Debljina, mikrobiote i imunomodulacija. *Infektol Glasn* 2011;31:49-58.
- [11] Sears B, Ricordi C. Anti-inflammatory nutrition as a pharmacological approach to treat obesity. *J Obes* 2011;2011.
- [12] Backhed F, Ding H, Wang T et al. The gut microbiota as an environmental factor that regulates fat storage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:15718-15723.
- [13] Cani PD, Amar J, Iglesias MA et al. Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes* 2007;56:1761-1772.
- [14] Finger EC, Giaccia AJ. Hypoxia, inflammation, and the tumor microenvironment in metastatic disease. *Cancer Metastasis Rev* 2010;29:285-293.
- [15] Shrimpton R, Shrimpton R, Schultink W. Can supplements help meet the micro-nutrient needs of the developing world? *Proc Nutr Soc* 2002;61:223-229.

- [16] Thomas D. The mineral depletion of foods available to us as a nation (1940-2002)--a review of the 6th Edition of McCance and Widdowson. *Nutr Health* 2007;19:21-55.
- [17] Manz F, Wentz A, Sichert-Hellert W. The most essential nutrient: defining the adequate intake of water. *J Pediatr* 2002;141:587-592.
- [18] Stepanic V, Novak Kujundžić R, Gaal Trošelj K. Epigenome, Cancer Prevention and Flavonoids and Curcumin. In: Payne C, ed. InTech; 2014.
- [19] Rastmanesh R. High polyphenol, low probiotic diet for weight loss because of intestinal microbiota interaction. *Chem Biol Interact* 2011;189:1-8.
- [20] Meydani M, Hasan ST. Dietary polyphenols and obesity. *Nutrients* 2010;2:737-751.
- [21] Aguirre L, Arias N, Macarulla MT, Gracia A, Portillo MP. Beneficial Effects of Quercetin on Obesity and Diabetes. *Open Nutraceuticals J* 2011;4:189-198.
- [22] Ahn J, Lee H, Kim S, Park J, Ha T. The anti-obesity effect of quercetin is mediated by the AMPK and MAPK signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun* 2008;373:545-549.
- [23] Hsu CL, Yen GC. Induction of cell apoptosis in 3T3-L1 pre-adipocytes by flavonoids is associated with their antioxidant activity. *Mol Nutr Food Res* 2006;50:1072-1079.
- [24] Kim HS, Quon MJ, Kim J. New insights into the mechanisms of polyphenols beyond antioxidant properties; lessons from the green tea polyphenol, epigallocatechin 3-gallate. *Redox Biol* 2014;2:187-195.
- [25] Jimenez-Colmenero F. Healthier lipid formulation approaches in meat-based functional foods. Technological options for replacement of meat fats by non-meat fats. *Trends Food Sci Tech* 2007;18:567-578.
- [26] Trigueros L, Pena S, Ugidos AV, Sayas-Barbera E, Perez-Alvarez JA, Sendra E. Food ingredients as anti-obesity agents: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr* 2013;53:929-942.
- [27] Lo Piparo E, Scheib H, Frei N, Williamson G, Grigorov M, Chou CJ. Flavonoids for Controlling Starch Digestion: Structural Requirements for Inhibiting Human  $\alpha$ -Amylase. *J Med Chem* 2008;51:3555-3561.
- [28] Del Rio D, Rodrigues-Mateos A, Spencer JPE, Tognolini M, Borges G, Crozier A. Dietary (Poly)phenolics in Human Health: Structures, Bioavailability, and Evidence of Protective Effects Against Chronic Diseases. *Antioxid Redox Signaling* 2013;18:1818-1892.
- [29] Zamora-Ros R, Forouhi NG, Sharp SJ et al. Dietary Intakes of Individual Flavonols and Flavonols Are Inversely Associated with Incident Type 2 Diabetes in European Populations. *J Nutr* 2014;144:335-343.
- [30] Han LK, Kimura Y, Kawashima M et al. Anti-obesity effects in rodents of dietary teasaponin, a lipase inhibitor. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2001;25:1459-1464.

- [31] Kim JY, Moon KD, Seo KI et al. Supplementation of SK1 from *Platycodi radix* ameliorates obesity and glucose intolerance in mice fed a high-fat diet. *J Med Food* 2009;12:629-636.
- [32] Kim MJ, Yang HJ, Kim JH et al. Obesity-related metabolomic analysis of human subjects in black soybean peptide intervention study by ultraperformance liquid chromatography and quadrupole-time-of-flight mass spectrometry. *J Obes* 2013;2013:874981.
- [33] Kovacs EM, Lejeune MP, Nijs I, Westerterp-Plantenga MS. Effects of green tea on weight maintenance after body-weight loss. *Br J Nutr* 2004;91:431-437.
- [34] Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Kovacs EM. Body weight loss and weight maintenance in relation to habitual caffeine intake and green tea supplementation. *Obes Res* 2005;13:1195-1204.
- [35] Huang YW, Liu Y, Dushenkov S, Ho CT, Huang MT. Anti-obesity effects of epigallocatechin-3-gallate, orange peel extract, black tea extract, caffeine and their combinations in a mouse model. *J Func Foods* 2009;1:304-310.
- [36] Nagao K, Yanagita T. Conjugated fatty acids in food and their health benefits. *J Biosci Bioen* 2005;100:152-157.
- [37] Silveira MB, Carraro R, Monereo S, Tebar J. Conjugated linoleic acid (CLA) and obesity. *Public Health Nutr* 2007;10:1181-1186.
- [38] Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. 12th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011.
- [39] Soni AC, Conroy MB, Mackey RH, Kuller LH. Ghrelin, leptin, adiponectin, and insulin levels and concurrent and future weight change in overweight, postmenopausal women. *Menopause* 2011;18:296-301.
- [40] Gershon MD. The enteric nervous system: a second brain. *Hosp Pract (Minneap)* 1999;34:31-8, 41.
- [41] Neary MT, Batterham RL. Gut hormones: implications for the treatment of obesity. *Pharmacol Ther* 2009;124:44-56.
- [42] Moran TH, Dailey MJ. Minireview: Gut peptides: targets for antiobesity drug development? *Endocrinology* 2009;150:2526-2530.
- [43] Moran LJ, Luscombe-Marsh ND, Noakes M, Wittert GA, Keogh JB, Clifton PM. The Satiating Effect of Dietary Protein Is Unrelated to Postprandial Ghrelin Secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:5205-5211.
- [44] Campion J, Milagro FI, Martinez JA. Individuality and epigenetics in obesity. *Obes Rev* 2009;10:383-392.
- [45] Dong J, Zhang X, Zhang L et al. Quercetin reduces obesity-associated ATM infiltration and inflammation in mice: a mechanism including AMPK+1/SIRT1. *J Lipid Res* 2014;55:363-374.
- [46] Chung S, Yao H, Caito S, Hwang Jw, Arunachalam G, Rahman I. Regulation of SIRT1 in cellular functions: Role of polyphenols. *Arch Biochem Biophys* 2010;501:79-90.

- [47] Montano M, Barrio Lera J, Gottlieb M et al. Association between manganese superoxide dismutase (MnSOD) gene polymorphism and elderly obesity. *Mol Cell Biochem* 2009;328:33-40.
- [48] Backhed F, Crawford PA. Coordinated regulation of the metabolome and lipi-dome at the host-microbial interface. *Biochim Biophys Acta* 2010;1801:240-245.
- [49] Cani PD, Delzenne NM. Interplay between obesity and associated metabolic disorders: new insights into the gut microbiota. *Curr Opin Pharmacol* 2009;9:737-743.
- [50] DiBaise JK, Zhang H, Crowell MD, Krajmalnik-Brown R, Decker GA, Rittmann BE. Gut microbiota and its possible relationship with obesity. *Mayo Clin Proc* 2008;83:460-469.
- [51] Cani PD, Delzenne NM, Amar J, Burcelin R. Role of gut microflora in the devel-opment of obesity and insulin resistance following high-fat diet feeding. *Pathol Biol (Paris)* 2008;56:305-309.
- [52] Walsh CJ, Guinane CM, O'Toole PW, Cotter PD. Beneficial modulation of the gut microbiota. *FEBS Lett* 2014.
- [53] Mai V, Draganov PV. Recent advances and remaining gaps in our knowledge of associations between gut microbiota and human health. *World J Gastroenterol* 2009;15:81-85.
- [54] Čikeš N, Vikić-Topić S, Verbanac D. Translational Science and Personalized Medicine Approach . In: Đorđević V, Braš M, Miličić D, eds. *Person in Medicine and Healthcare*. Zagreb: Medicinska naklada; 2012;45-52.

## **Biološki aktivne sastavnice hrane kao saveznici u borbi protiv debljine**

### **Sažetak**

Iako gotovo sva hrana posjeduje određena farmakološka svojstva, postoje namirnice koje zahvaljujući sastavu i jedinstvenom djelovanju imaju umjereni, ali i opće priznati terapijski učinak. Sastojci koji su odgovorni za takav učinak, sve važniji su predmet izučavanja brojnih istraživačkih laboratorija u društvenim i privatnim institucijama. Debljina je već više desetljeća prepoznata ne samo kao estetski, već i javno zdravstveni problem, a unatrag desetak godina dobila je i kvalifikaciju bolesti.

Trend porasta pretilosti i s njom povezanih kroničnih bolesti i stanja neminovno raste, a nedostatak učinkovitih lijekova sada prisutnih na tržištu utječe na to da se iz prirodnih izvora, posebice hrane nastoje iznaći nove terapijske opcije koje bi se primijenile u prevenciji i liječenju debljine. Osim tih izvora, veliki značaj stavlja se i na izučavanje međusobnog odnosa domaćina i njegove mikrobiote, budući je taj suživot odgovoran i za metabolizam naših stanica, ali i za uspješno metaboliziranje i bioraspoloživost brojnih biološki aktivnih spojeva iz hrane koji su kao zasebne molekule slabo bioraspoloživi.

Osim toga izučavanje utjecaja epigenetskih čimbenika i primjena personaliziranog pristupa u prevenciji i tretmanu debljine uvelike može doprinijeti uspješnijem i učinkovitijem suočavanju s ovim rastućim problemom današnje civilizacije.

**Ključne riječi:** debljina; biološki aktivni spojevi; nutraceutici; istraživanje lijekova; mikrobiota; personalizirana medicina.

*Adresa za dopisivanje / Corresponding author:*

Doc. dr. sc. Donatella Verbanac

University of Zagreb School of Medicine,

Center for Translational and Clinical Research,

Department for Intercellular Communication,

Šalata 2, 10000 Zagreb, Croatia

donatella.verbanac@mef.hr

tel. +385 1 4566972

fax. +385 1 4566724

## MOŽEMO LI IZLIJEČITI OBOLJELE OD DEBLJINE?

*Davor Štimac<sup>1</sup>, Neven Franjić<sup>1</sup>, Sanja Klobučar Majanović<sup>2</sup>*

<sup>1</sup>Zavod za gastroenterologiju, Klinika za internu medicinu,  
Klinički bolnički centar Rijeka

<sup>2</sup>Zavod za endokrinologiju, Klinika za internu medicinu,  
Klinički bolnički centar Rijeka

### Sažetak

Rastući javnozdravstveni problem pretilosti zahtijeva multidisciplinarni pristup liječenju. Temelj pristupu liječenja debljine je promjena životnih navika. Adekvatna niskokalorijska ili vrlo niskokalorijska dijeta u kombinaciji s pojačanom fizičkom aktivnošću početna je stepenica u liječenju debljine. Farmakološko liječenje trenutno je ograničeno na inhibitor pankreasne lipaze orlistat, dok kombinacija fentermina i topiramata te nadasve GLP-1 analozi predstavljaju opipljive napretke u farmoterapiji pretilosti. Endoskopske metode nalaze svoje mjesto u liječenju pacijenata koji ne ispunjavaju uvjete za kirurško liječenje, a naročito kao premoštenje do konačnog kirurškog zahvata. Uz raširenu primjenu intragastričnih balona pojavljuju se novije metode, od kojih duodenojejunalna premosnica najviše obećava. Barijatrijska kirurgija predstavlja najbržu i najučinkovitiju metodu liječenja pretilosti. Laparoskopski podesiva želučana vrpca i *sleeve* gastrektomija kao restriktivne metode te Roux-en-Y želučano premoštenje kao restriktivno-malapsorpcijska metoda trenutno su najraširenije kirurške metode liječenja pretilosti.

**Ključne riječi:** pretilost; promjena životnih navika; fizička aktivnost; barijatrijska endoterapija; barijatrijska kirurgija.

### UVOD

Pretilost ili debljina je stanje organizma kod kojeg postoji abnormalno ili ekscesivno nakupljanje masnog tkiva, a definira se kao indeks tjelesne mase (ITM, omjer mase i kvadrata visine) veći ili jednak 30 kg/m<sup>2</sup>. Ekscesivno nakupljanje

masnog tkiva povećava rizik od raznih morbiditeta, na prvom mjestu kardiovaskularnih bolesti i šećerne bolesti tip 2, što skraćuje životni vijek i remeti kvalitetu života, ne samo zbog pratećih bolesti, već i zbog socijalne stigmatizacije kojoj su izložene pretilo osobe. [1]

Unatoč tome, porast udjela pretilih osoba u općoj populaciji trend je vidljiv kako u razvijenim zemljama, tako i u zemljama u razvoju. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije udio normalno uhranjenih osoba (ITM 20-25 kg/m<sup>2</sup>) u najvećem dijelu zemalja manji je od 60%. Prema posljednjim podacima, tom krugu pripada i Hrvatska sa 35,4% normalno uhranjenih osoba. [2]

Možda najveću tragičnost epidemije debljine iznijela je studija objavljena 2005. godine u *New England Journal of Medicine* u kojoj autori iznose da će povećanje učestalosti debljine dovesti do zastoja, a potom i skraćivanja predviđenog životnog vijeka u osoba rođenih u 21. stoljeću. Po prvi puta u gotovo tisućljetnom razdoblju postupnog produženja životnog vijeka moglo bi se dogoditi da će životni vijek djece biti kraći od životnog vijeka njihovih roditelja kao posljedici pretilosti i pridruženih stanja. [3,4]

Negativno djelovanje pretilosti na životni vijek i komorbiditete nije izraženo samo kroz kvantitetu ekscesivnog masnog tkiva, već i kroz način na koji se ekscesivno masno tkivo raspodjeljuje u organizmu; razlikujemo metabolički manje aktivno i za organizam povoljnije potkožno masno tkivo te metabolički aktivnije i za organizam pogibeljno visceralno masno tkivo. [5] U studiji provedenoj na 359 387 sudionika u 9 europskih zemalja pokazalo se da na povećanu smrtnost ne utječe samo ITM, već i opseg struka kao mjera količine visceralnog masnog tkiva; osobe s istim ITM-om, a većim opsegom struka su imale veći rizik smrtnosti od onih s manjim opsegom struka. [6]

Ostaje pitanje, može li se debljina izliječiti? Suvremeni pristup liječenju debljine uključuje promjenu životnih navika te mogućnost farmakološkog, endoskopskog i/ili kirurškog liječenja.

## **Promjena životnih navika**

Osnovni koncept energetske homeostaze organizma proizlazi iz II. zakona termodinamike koji kaže da energiju nije moguće niti stvoriti, niti uništiti, već jedino pretvoriti iz jednog oblika u drugi. Energetska homeostaza organizma uvjetovana je ravnotežom energije koju unosimo hranom te energije koju „trošimo“ na bazalni metabolizam i fizičku aktivnost. Ukoliko je unešena energija veća od potrošene, višak se akumulira kao masno tkivo što dugoročno može dovesti do razvoja debljine. [7] Obrnuti proces mršavljenja postiže se kroz promjenu životnih navika usmjerenih ka smanjenom unosu hrane (dijeta) te povećanoj potrošnji energije (fizička aktivnost). [8]

Značajan i brz gubitak tjelesne mase ostvaruje se primjenom niskokalorijskih dijeta koje se prema ograničenju količine kalorija dijele u vrlo niskokalorijske (unos <800 kcal/dan) te niskokalorijske dijetе (unos 800 – 1500 kcal/dan). [9] Brzi gubitak tjelesne mase izražen kod vrlo niskokalorijskih dijeta zahtijeva medicinski nadzor, obzirom da zbog naglog mršavljenja i potencijalno neadekvatnog unosa mikronutrijenata i vitamina može dovesti do značajnih komplikacija, a u ekstremnim primjerima i do smrti. [10]

Osim prema kalorijskoj vrijednosti, dijetе se dijele i prema restrikciji makronutrijenata. Dijete sa smanjenim unosom masnoća kalorijski sadrže manje od 30% masti, a ekstremni oblici s jako smanjenim unosom masnoća sadrže manje od 15% masti uz predominaciju ugljikohidrata kao izvora energije (70%). Kod dijeta sa smanjenim unosom ugljikohidrata unos ugljikohidrata je ograničen na 60g dnevno. Obzirom da proteini imaju istu kalorijsku vrijednost kao i ugljikohidrati, ali uzrokuju znatno veći osjećaj sitosti zamjena ugljikohidrata proteinima je rezultirala visokoproteinskom dijetom. Obzirom da su namirnice bogate proteinima ujedno bogate i mastima, nedostatak takve dijetе je i visok kalorijski udio masti. Nepromijenjen omjer sastavnica (40% ugljikohidrati, 35% masnoće, 25% proteini) uz korištenje namirnica koje se postepeno apsorbiraju i sporo podižu vrijednost glikemije temelj je dijetе s niskim glikemijskim indeksom. [11]

Premda pojedine kliničke studije i meta analize daju prednost pojedinim dijetama kao metodama mršavljenja, svega oko 15% ljudi uspijeva održati smanjenu tjelesnu masu postignutu dijetom. [12-14] Uzrok tome treba tražiti u evoluciji čovjeka koji se stoljećima borio s nedostatkom hrane te čiji organizam drastičnije reagira na mršavljenje, nego li na debljanje. Drugi uzrok je u krivom shvaćanju dijetе kao kratkoročnog rješenja za postizanje optimalne tjelesne mase, nakon čega dolazi do bumerang efekta, prejedanja i često povećanja tjelesne mase u odnosu na početnu vrijednost. [7] Treći i možda najznačajniji uzrok je izolirano korištenje dijetе kao metode mršavljenja. Naime, istraživanja su pokazala da je preciznost održavanja energetske homeostaze ovisna o razini fizičke aktivnosti. Što je fizička aktivnost veća, to je i unos nutrijenata veći, no tjelesna masa je održana, jer su potrošnja energije i posljedična glad te koje reguliraju unos hrane, odnosno energije. Smanjivanjem fizičke aktivnosti smanjuje se i unos hrane, no sustav je u ravnoteži dok god je potrošnja energije ta koja uvjetuje unos energije. Kada fizička aktivnost padne ispod granične minimalne fizičke aktivnosti koja je potrebna za održavanje homeostaze tada dolazi do neravnoteže između unosa i potrošnje energije. Obzirom da je čovjek evolucijski stvoren da konzervira energiju, unos energije postaje izraženiji od potrošnje energije što dovodi do postupne akumulacije masnog tkiva i pretilosti. [7,15] Upravo je šezdesetih godina prošlog stoljeća u SAD-u došlo do prijelomnog trenutka u kojem su sjedilački

način života i velika dostupnost hrane doveli do toga da čovjek ne jede zato da bi nadoknadio potrošeno fizičkom aktivnošću, već se bavi fizičkom aktivnošću da bi potrošio ono što je pojeo. [16] Što je najveći paradoks, ukupna konzumacija hrane u razvijenim zemljama opada, no udio pretilosti raste, upravo zbog značajnog manjka fizičke aktivnosti. [17]

Povoljan učinak fizičke aktivnosti na smanjenu smrtnost i rizik kardiovaskularnih bolesti te poboljšanje općeg stanja čovjeka više je nego poznat.<sup>18-20</sup> U preporukama SZO-a preporučuje se barem 150 minuta umjerene aerobne fizičke aktivnosti ili 75 minuta intenzivne aerobne fizičke aktivnosti tjedno uz aktivnosti jačanja muskulature velikih mišićnih skupina barem dva puta tjedno. [21]

Obzirom na navedeno, izbor optimalne dijeta za kratkoročno mršavljenje ovisan je o pojedincu. [21] Dugoročno gledano, dijeta koje značajno ne odstupa od preporučene raspodjele makronutrijenata (dijeta s niskim glikemijskim indeksom i sl.) čine se najboljim izborom u održavanju postignute tjelesne mase. Kombiniranje promjene načina prehrane i primjerene fizičke aktivnosti najbolji je put za postizanje i održavanje optimalne tjelesne mase.

## Farmakološko liječenje

Na tržištu SAD-a trenutno se koriste tri skupine lijekova za liječenje pretilosti: inhibitori pankreatične lipaze, agonisti serotoninских-2C receptora te noraadrenergični stimulatori. [22]

Orlistat, inhibitor pankreatične lipaze, trenutno je jedini lijek u Europi registriran za liječenje debljine. Djelovanje mu se zasniva na blokadi pankreatične lipaze, enzima koji cijepa trigliceride na slobodne masne kiseline i monoglicerid. Time se onemogućava apsorpcija lipida u tankom crijevu što dovodi do mršavljenja. Učinkovitost orlistata dokazana je u XENDOS studiji u kojoj je orlistat (u kombinaciji s promjenama životnih navika) uspoređivan s placebo (u kombinaciji s promjenama životnih navika). Nakon 4 godine placebo grupa je u prosjeku bila mršavija za 4,1 kg, za razliku od intervencijske grupe gdje je gubitak na tjelesnoj masi iznosio 6,9 kg. Dodatni gubitak tjelesne mase doveo je do 37% manjeg rizika od nastanka šećerne bolesti tip 2 u odnosu na grupu koja je primala placebo. [23]

Lorkaserin, agonist serotoninских-2C receptora, uveden je u kliničku upotrebu u SAD-u. Studijski rezultati pokazuju učinkovitost nakon godine dana primjene, pri čemu je 47,5% pacijenata postiglo gubitak tjelesne mase >5% u odnosu na 20,3% u grupi koja je primala placebo. Prosječni gubitak tjelesne mase iznosio je 5,8 kg kod primjene lorkaserina u odnosu na 2,2 kg kod primjene placeba. Najčešće nuspojave uključivale su glavobolju, vrtoglavicu i mučninu,

bez povećanog rizika od ozbiljnih nuspojava. Negativna strana je nedostatak produženog učinka nakon prestanka uzimanja lijeka. Naime, pacijenti koji su nakon godinu dana prestali uzimati lijek do druge godine su u prosjeku imali istu tjelesnu masu kao i pacijenti koji su cijelo vrijeme uzimali placebo. [24]

Fentermin, analog amfetamina, u kombinaciji s topiramatom, originalno antiepileptikom s anoreksigenim svojstvima, pokazuje obećavajuće rezultate po pitanju gubitka tjelesne mase. U CONQUER studiji pacijenti s maksimalnom dozom lijeka nakon godine dana u prosjeku su smršavili 10,2 kg u odnosu na 1,4 kg u pacijenata na placebo. Gubitak veći od 5% početne tjelesne mase postiglo je 70% pacijenata u ispitivanoj skupini u odnosu na 21% u kontrolnoj skupini. Osim toga, pacijenti su u ispitivanoj skupini nakon postizanja maksimalnog učinka lijeka zadržali postojeću tjelesnu masu što je povoljna razlika u odnosu na orlistat i lorkaserin kod kojih su pacijenti nakon postizanja maksimalnog učinka lijeka u nastavku liječenja postupno dobivali na tjelesnoj masi. [25]

Tijekom primjene GLP-1 (*glucagone-like peptide*) agonista u liječenju šećerne bolesti tip 2, kao dodatni povoljan učinak je primijećeno djelovanje na gubitak tjelesne mase. Ovaj učinak obilježje je cijele skupine GLP-1 analoga i povezan je s njihovim molekularnim djelovanjem na adipokine i druge gastrointestinalne hormone. [26] Primjena GLP-1 analoga eksenatida je već nakon 30 tjedana dovela do gubitka tjelesne mase od 2,8 kg u odnosu na 0,3 kg u kontrolnoj skupini (placebo). [27] Na sličan način je primjena liraglutida nakon godine dana dovela do gubitka dodatnih 5,8 kg u odnosu na placebo te 3,8 kg u odnosu na orlistat. Nakon dvije godine pacijenti na liraglutidu su u prosjeku bili 7,8 kg mršaviji, 3,0 kg mršaviji od pacijenata koji su dvije godine uzimali orlistat. [28] GLP-1 agonisti trenutno su indicirani samo za liječenje šećerne bolesti tip 2, no zbog povoljnog djelovanja na gubitak tjelesne mase razmatra se njihovo uvođenje kao lijekova za liječenje pretilosti, neovisno o šećernoj bolesti.

## Endoskopsko liječenje

Metode endoskopskog liječenja debljine (barijatrijska endoterapija) nastale su oponašanjem kronološki ranije razvijenih kirurških tehnika, uzimajući u obzir tehnička i biološka ograničenja endoskopije. Iako kirurške metode daju najbolje rezultate mršavljenja, prednost endoskopskih metoda je u izbjegavanju primjene opće anestezije i korištenju prirodnih otvora za pristup ciljnim organima te posljedičnoj manjoj učestalosti komplikacija. [29] Endoskopske metode liječenja debljine dolaze sve više do izražaja kao komplementarne metode naoko konkurentskim kirurškim metodama, posebice kod pacijenata koji ne ispunjavaju uvjete za kirurško liječenje te kod pacijenata kod kojih endoskopske metode služe kao premoštenje do konačnog kirurškog zahvata. U potonjih

pacijenata početni gubitak tjelesne mase smanjuje operativni rizik te povećava efekt mršavljenja. [30]

Učinak mršavljenja može se postići endoskopskim postavljanjem nerazgrađivih bioloških ili nebioloških struktura u želudac. Na ovom principu razvijeni su intragastrični baloni koji se u „ispuhanom“ obliku postave u želudac i potom ispune sa 400-700 ml tekućine. Mehaničko ograničenje unosa hrane te osjećaj sitosti uslijed pritiska na stijenku želuca vode do mršavljenja u razdoblju od maksimalno 6 mjeseci, nakon čega se intragastrični balon vadi. [31] Jednostavnost postavljanja i uklanjanja doprinijeli su rapidnom širenju ove endoskopske metode. Glavna zamjerka je učinkovitost samo za vrijeme dok je balon postavljen u želucu te je zbog toga za održavanje učinka ovisan o dugoročnim promjenama životnih navika. Zanimljivo je da se intragastrični balon može koristiti i kao test za procjenu učinkovitosti naknadnog restriktivnog kirurškog zahvata. [32]

Druga skupina endoskopskih zahvata hibrid je endoskopije i mikrokirurgije gdje se vrši smanjenje želučanog volumena postavljanjem šavova na unutrašnjost želuca. Na ovom principu se baziraju metode transoralne gastroplastike te endoluminalne vertikalne gastroplastike. Kompleksnost metoda i rizik značajnih komplikacija su ograničile širu primjenu. Modifikacija motoričke funkcije želuca bit je endoskopske primjene botulinum toksina. Visoka cijena te kratkoročnost učinka (potreba za ponavljanim injekcijama) su ograničile i ovu metodu. [33]

Duodenojejunalna prenosnica (*duodeno-jejunal bypass sleeve*) je 60 cm dugačka nepropusna fleksibilna cijev koja se usidrena u bulbusu duodenuma proteže kroz duodenum i početni dio jejunuma te time onemogućava apsorpciju nutrijenata u početnom dijelu tankog crijeva. Metoda izvedbom pripada malapsorpcijskim barijatrijskim metodama te pokazuje obećavajuće rezultate. [34]

## Kirurško liječenje

Kirurško liječenje debljine (barijatrijska kirurgija) predstavlja najbržu i najučinkovitiju metodu liječenja pretilosti, međutim zbog rizika ozbiljnih komplikacija rezervirano je za pacijente s ekstremnom pretilošću ( $ITM \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ). [35] Iako ne postoji zlatni standard barijatrijskog liječenja, svi postojeći oblici barijatrijskih zahvata se mogu svrstati u restriksijske, malapsorpcijske ili kombinirane malapsorpcijsko-restriksijske procedure. Restriksijske procedure se temelje na smanjenju veličine (restrikciji) želuca. Time se postiže smanjenje unosa hrane i brže postizanje sitosti. Među poznatijim procedurama su laparoskopski podesiva želučana vrpca (*lap adjustable gastric banding*) kod koje se laparoskopski postavlja želučana vrpca oko kardije te namještanjem širine otvora vrpce određuje količina hrane koju pacijent može pojesti. [36] Navedena metoda, međutim, sve više ustupa mjesto *sleeve* gastrektomiji, proceduri kod koje se velika krivina

želuca resekira te time reducira volumen želuca. [37] Malapsorpcijske procedure se temelje na mehanizmu sindroma kratkog crijeva gdje nedovoljna apsorpcijska površina dovodi do malapsorpcije nutrijenata i time mršavljenja. Premda izvrsne metode za mršavljenje, brojne i teške komplikacije zahvata (malnutricija) su dovele do napuštanja ovih procedura te zamjene kombiniranim restriksijsko-malapsorpcijskim zahvatima, od kojih je najpoznatije *Roux-en-Y* želučano premoštenje. Želudac se reducira na kesu veličine 20-ak mililitara i spaja na tanko crijevo (50-100 cm distalno od pilorusa). Ostatak želuca, dvanaesnik i početni dio tankog crijeva se latero-lateralnom anastomozom spajaju na distalni dio crijeva spojen na kesicu želuca. Time je ostvarena restrikcija (redukcija dijela želuca koji prima hranu), ali i malapsorpcija (redukcija duljine tankog crijeva kroz koji prolazi hrana), čime se postižu dobri rezultati mršavljenja uz manju pojavu teških komplikacija u odnosu na isključivo restriksijske zahvate. [38]

## ZAKLJUČAK

Pretilost, sa sve većim dijapazonom pridruženih bolesti, rastući je javnozdravstveni problem diljem svijeta. Za uspješno suprotstavljanje problemu debljine nužna je multidisciplinarna interakcija liječnika različitih struka – obiteljske medicine, opće interne, psihologa, gastroenterologa, endokrinologa, kardiologa, digestivnih i plastičnih kirurga, ortopeda.

Moderni pristup koji promovira zdravoživotne navike uz personalizirani odabir dijete koja najbolje odgovara pacijentu te naglašava fizičku aktivnost ne može se odijeliti od napredaka medicine u vidu novih farmakoterapijskih, endoskopskih i kirurških rješenja. Sigurnost i dobrobit pacijenta pritom moraju uvijek biti i ostati na prvom mjestu.

## Literatura

- [1] <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>
- [2] <http://apps.who.int/bmi/index.jsp>
- [3] Faber JF. Life tables for the United States: 1900-2050. Actuarial study no. 87. Baltimore: Social Security Administration, 1982.
- [4] Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow RC, Layden J, Carnes BA, Brody J, et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med.* 2005;352:1138-45.
- [5] Dhaliwal SS, Welborn TA. Central obesity and multivariable cardiovascular risk as assessed by the Framingham prediction scores. *Am J Cardiol.* 2009;103:1403-7.
- [6] Pischon T, Boeing H, Hoffmann K, Bergmann M, Schulze MB, Overvad K, et al. General and abdominal adiposity and risk of death in Europe. *N Engl J Med.* 2008;359:2105-20.

- [7] Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. Energy balance and obesity. *Circulation* 2012;126:126-32.
- [8] Hill JO, Wyatt HR, Peters JC. The importance of energy balance. *US Endocrinology* 2013;9:27-31.
- [9] Saris WHM. Very-low-calorie diets and sustained weight loss. *Obes Res.* 2001;9 Suppl 4:295S-301S.
- [10] Centers for Disease Control. Liquid Protein Diets. Public Health Service Report. Atlanta, GA:Center for Disease Control;1979, p. EPI 78-11-2.
- [11] Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD, et al. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med.* 2009;360:859-73.
- [12] Hession M, Rolland C, Kulkarni U, Wise A, Broom J. Systematic review of randomized controlled trials of low-carbohydrate vs. low-fat/low-calorie diets in the management of obesity and its comorbidities. *Obes Rev.* 2009;10:36-50.
- [13] Thomas DE, Elliott EJ, Baur L. Low glycaemic index or low glycaemic load diets for overweight and obesity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007;(3):CD005105.
- [14] Ayyad C, Andersen T. Long-term efficacy of dietary treatment of obesity: a systematic review of studies published between 1931 and 1999. *Obes Rev.* 2000;1:113-9.
- [15] Mayer J, Purnima R, Mitra KP. Relation between caloric intake, body weight and physical work: studies in an industrial male population in West Bengal. *Am J Clin Nutr.* 1956;4:169-75.
- [16] Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, et al. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet.* 2011;378:804-14.
- [17] Griffith R, Lluberas R, Lührmann M. Gluttony in England? Long-term change in diet. *IFS Briefing Notes* 2013(BN142).
- [18] Blair SN, Kohl HW 3rd, Barlow CE, Paffenbarger RS Jr, Gibbons LW, Macera CA. Changes in physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy and unhealthy men. *JAMA.* 1995;273:1093-8.
- [19] Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Changes in physical activity, mortality, and incidence of coronary heart disease in older men. *Lancet.* 1998;351:1603-8.
- [20] Blair SN, Kohl HW 3rd, Paffenbarger RS Jr, Clark DG, Cooper KH, Gibbons LW. Physical fitness and all-cause mortality. A prospective study of healthy men and women. *JAMA.* 1989;262:2395-401.
- [21] [http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet\\_adults/en/](http://www.who.int/dietphysicalactivity/factsheet_adults/en/)
- [22] Bray GA, Ryan DH. Update on obesity pharmacotherapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2014;1311:1-13.
- [23] Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. 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 type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27:155-61. Erratum in: *Diabetes Care*. 2004;27:856.
- [24] Smith SR, Weissman NJ, Anderson CM, Sanchez M, Chuang E, Stubbe S, et al.; Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med*. 2010;363:245-56.
- [25] Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, Peterson CA, Troupin B, Schwiers ML, Day WW. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:1341-52. Erratum in: *Lancet*. 2011;377(9776):1494.
- [26] Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344:d7771.
- [27] DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, Kim DD, Fineman MS, Baron AD. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:1092-100.
- [28] Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:843-54. Erratum in: *Int J Obes (Lond)*. 2012;36:890. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37:322.
- [29] Anderson MA, Gan SI, Fanelli RD, Baron TH, Banerjee S, Cash BD, et al; ASGE Standards of Practice Committee. Role of endoscopy in the bariatric surgery patients. *Gastrointest Endosc* 2008;68:1-10.
- [30] Busetto L, Segato G, De Luca M, Bortolozzi E, MacCari T, Magon A, et al. Preoperative weight loss by intragastric balloon in super-obese patients treated with laparoscopic gastric banding: a case-control study. *Obes Surg* 2004;14:671-6.
- [31] Totté E, Hendrickx L, Pauwels M, Van Hee R. Weight reduction by means of intragastric device: Experience with the bioenterics intragastric balloon. *Obes Surg* 2001;11:519-23.
- [32] Loffredo A, Cappuccio M, De Luca M, de Werra C, Galloro G, Naddeo M, et al. Three years experience with the new intragastric balloon, and a preoperative test for success with restrictive surgery. *Obes Surg*. 2001;11:330-3.
- [33] Swidnicka-Siergiejko A, Wróblewski E, Andrzej D. Endoscopic treatment of obesity. *Can J Gastroenterol*. 2011;25:627-33.
- [34] ASGE Technology Committee, Kethu SR, Banerjee S, Barth BA, Desilets DJ, Kaul V, Pedrosa MC, et al. Endoluminal bariatric techniques. *Gastrointest Endosc*. 2012;76:1-7.
- [35] Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013;347:f5934.

- [36] Belachew M, Belva PH, Desaive C. Long-term results of laparoscopic adjustable gastric banding for the treatment of morbid obesity. *Obes Surg.* 2002;12:564-8.
- [37] Baltasar A, Serra C, Pérez N, Bou R, Bengochea M, Ferri L. Laparoscopic sleeve gastrectomy: a multi-purpose bariatric operation. *Obes Surg.* 2005;15:1124-8.
- [38] Schauer PR, Ikramuddin S, Gourash W, Ramanathan R, Luketich J. Outcomes after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass for morbid obesity. *Ann Surg.* 2000;232:515-29.

## Can We Cure Obesity?

### Summary

The treatment of the growing public health obesity problem requires a multidisciplinary approach. Lifestyle modification is the cornerstone of obesity treatment. Adequate low-calorie and very-low-calorie diets combined with increased physical activity are the basic step when starting treatment. Orlistat, a pancreatic lipase inhibitor, is currently the only drug approved in Europe for obesity treatment. Phentermine combined with topiramate and GLP-1 analogues present a viable alternative for orlistat. Endoscopic methods are being applied in patients who do not meet the criteria for bariatric surgery, or as a bridging method until the final surgical procedure can be performed. New methods are emerging alongside the widespread use of intragastric balloons, among which duodeno-jejunal gastric bypass shows the most promise. Bariatric surgery is the fastest and the most efficient method of weight loss. The most frequently used bariatric surgical procedures at the moment are laparoscopic adjustable band and sleeve gastrectomy as restrictive methods and Roux-en-Y gastric bypass as a restrictive-malabsorptive method.

**Key words:** obesity; lifestyle modification; physical activity; bariatric endotherapy; bariatric surgery.

*Adresa za dopisivanje / Corresponding author:*

Prof. dr. sc. Davor Štimac, dr. med.

Klinički bolnički centar Rijeka

Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci

Krešimirova 42, Rijeka

tel. ++385(0)51 658 122

fax. ++385(0)51 658 826

davor.stimac@ri.t-com.hr



Debljina – javnozdravstveni problem i medicinski izazov  
Zbornik radova sa znanstvenog simpozija (2014; Rijeka)

*Nakladnik*

Hrvatska akademija znanosti i umjetnosti  
Zrinski trg 11, Zagreb

*Za nakladnika*

Akademik Pavao Rudan, glavni tajnik

*Grafički urednik*

Aco Zrnić

*UDK klasifikacija*

Nataša Daničić

*Naklada*

300 primjeraka

*Tisak*

Tiskara Zelina d.d.

ISBN 978-953-154-282-1



9789531542821

100,00 kn bez PDV-a