

Gojaznost i metabolički sindrom

SADRŽAJ:

UVOD.....	1
Faktori koji dovode do nastanka gojaznosti i metaboličkog sindroma.....	2
Dijagnostika gojaznosti i metaboličkog sindroma.....	3
Biohemijski i patofiziološki aspekti.....	4
Zdravstveni i socioekonomski uticaj.....	5
Terapija.....	6
Zaključak.....	7
Prilozi.....	8
Literatura.....	9

UVOD

Gojaznost i metabolički sindrom su bolesti čovjeka modernog doba. U poslednjih nekoliko decenija smo svjedoci velike ekspanzije ovog problema, kako u svijetu tako i kod nas.

Gojaznost podrazumijeva povećanje tjelesne mase usljed prekomjernog nagomilavanja masnog tkiva. To je multifaktorsko, kompleksno oboljenje, poremećaj ponašanja i neuroendokrini poremećaj, koji nastaje kao posljedica dugotrajnog disbalansa između energetske unosa i potrošnje, uz sadejstvo genetskih faktora i faktora spoljašnje sredine. Predstavlja najčešći poremećaj ishrane u industrijalizovanim zemljama i udružena je sa porastom morbiditeta i mortaliteta od metaboličkih, endokrinih, respiratornih, kardiovaskularnih, ortopedskih i drugih bolesti i poremećaja. Predstavlja jedan od glavnih uzroka smrti koje je moguće prevenirati.

Ovaj problem je u poslednjih nekoliko godina značajno aktuelizovan jer je počeo da poprima karakter epidemije, zbog čega se i svrstava u vodeće bolesti savremenog društva. Sam problem se mora sagledati sa nekoliko aspekata. Činjenica je da je u prošlosti bilo značajno manje gojaznih pojedinaca, što se uglavnom pripisuje načinu života, socijalnim prilikama, razvijenošću društva itd. Gojaznost je češća u urbanim nego u seoskim sredinama i kod osoba koje se bave sedentarnim zanimanjima. U našoj zemlji je gojaznost češća u sredinama sa boljim materijalnim mogućnostima, dok je, paradoksalno, u razvijenim zemljama zapada siromašno stanovništvo gojaznije zato što upotrebljava jeftiniju hranu, bogatu ugljenim hidratima i zasićenim mastima.[12,5]

Savremeni način života, koji podrazumijeva izobilje hrane i fizičku neaktivnost, sve više uzima danak i uzrokuje niz poremećaja, koji čine jedno kompleksno stanje, medicinkom terminologijom nazvano metabolički sindrom. Metabolički sindrom predstavlja skup metaboličkih poremećaja. Kada se ovi poremećaji prezentuju udruženi, višestruko povećavaju rizik za razvoj bolesti kardiovaskularnog sistema i dijabetesa, nego kada bi se bilo koji od ovih poremećaja prezentovao izolovano.

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije čak 25% stanovnika industrijalizovanih zemalja ima ovaj sindrom. Prevalenca metaboličkog sindroma je u porastu, što nije

ne očekivano s obzirom na povezanost sa gojaznošću i isnulinskom rezistencijom. Učestalost sindroma raste sa starošću, pa je kod starijih od 50 godina prevalenca 44%, međutim, posljednjih dvadesetak godina, sve češće se srijeće i kod djece. Od komplikacija ovog sindroma u svijetu godišnje umre 3,2 miliona ljudi.[5]

FAKTORI KOJI DOVODE DO NASTANKA GOJAZNOSTI I METABOLIČKOG SINDROMA

Najznačajniji faktori su:

1. Genetska predispozicija

2. Faktori okoline (konzumiranje hrane bogate ugljenim hidratima i zasićenim mastima; velika dostupnost hrane (automati, restorani, brza hrana itd.); nedostatak ličnih kulinarskih sposobnosti: nepoznavanje kalorijske vrijednosti namirnica, što rezultira energetski preobilnim obrocima; povećano konzumiranje alkohola, kao stil života savremenog društva)

3. Smanjenje potrošnje energije, još jedna posljedica savremenog načina života(vožnja automobilom na račun pješaćenja ili vožnje bicikla; nedovoljno izdvajanje vremena za redovne fizičke aktivnosti)

Statistički podaci govore da samo 31% odraslih ispitanika ima neku vrstu redovne fizičke aktivnosti.

U studiji koju su sproveli Stojisavljević i saradnici, procjenjivani su kardiovaskularni faktori rizika pojedinaca uključenih u studiju i prevalencija metaboličkog sindroma, kao i njihova uloga kao prediktora razvoja kardiovaskularnih bolesti kod odrasle populacije Republike Srpske (BiH). Rezultati njihove studije su pokazali da postoji nesumnjiva korelacija između postojanja metaboličkog sindroma kod pojedinca i kasnijeg razvoja kardiovaskularnih komplikacija.

Do nastanka gojaznosti i metaboličkog sindroma mogu dovesti i određena oboljenja poput Kušingovog sindroma, hipotireoidizma, insulinoma, ali su ovo vrlo rijetki uzroci.[6]

DIJAGNOSTIKA GOJAZNOSTI I METABOLIČKOG SINDROMA

Postoje brojne formule i skale za klasifikaciju stepena gojaznosti, a jedna od najšire prihvaćenih je određivanje indeksa tjelesne mase (Body Mass Index - BMI). BMI se izračunava kao tjelesna težina podijeljena sa tjelesnom masom na kvadrat. Parametri se razlikuju u različitim zemljama (npr. Američki i Evropski standardi nisu isti). Kada govorimo o Evropskom stanovništvu, normalne vrijednosti se kreću u rasponu od 19-24,9.

-Laka gojaznost (I stepen)	BMI 25-29,9
-Srednje teška gojaznost (II stepen)	BMI 30-40
-Ekstremna gojaznost	BMI >40

Osobu koja ima metabolički sindrom vrlo je lako prepoznati. To su osobe sa gojaznošću tipa jabuke, odnosno gojaznost je lokalizovana u predjelu struka. Međutim, pored centralne gojaznosti koja je definisana obimom struka, da bi se postavila dijagnoza neophodno je da postoje još neki poremećaji.[5]

Kada je o centralnoj gojaznosti riječ, mora se uzeti u obzir i etnička pripadnost kao kriterijum. Američke studije definišu centralnu gojaznost kao obim struka koji je kod muškaraca veći od 102 cm, a kod žena veći od 88 cm, dok su evropski kriterijumi strožiji, pa po njima centralna gojaznost postoji kod muškaraca sa obimom struka 94cm i većim, a kod žena 80 i više cm.

Treba imati na umu i da ukupno povećanje tjelesne mase nije uvijek uzrokovano nakupljanjem masnog tkiva. Ako je tjelesna masa povećana usljed prisustva mišićne mase, što je slučaj kod profesionalnih sportista, mjerenje tjelesne mase nije parametar kojim definišemo da li je osoba gojazna ili nije. [1]

BIOHEMIJSKI I PATOFIZIOLOŠKI ASPEKTI

Masno tkivo, u odnosu na druga tkiva ljudskog organizma, ima sposobnost da kroz procese hipertrofije i hiperplazije, značajno varira u zastupljenosti. Masno tkivo nije samo prost organ za skladištenje triacilglicerola, ono je i aktivan endokrini organ, koji utiče na mnoge fiziološke i patološke mehanizme, kakvi su, između ostalog, homeostaza glukoze, inflamacija, angiogeneza, ćelijska proliferacija i diferencijacija. Ovu endokrinu ulogu ostvaruju prije svega sami adipociti, sekrecijom adipokina koji utiču na funkciju drugih tkiva organizma, ali i aktivirani makrofagi u masnom tkivu. [1]

Patogeneza i biohemijski poremećaji kod gojaznih pacijenata još uvijek nisu u potpunosti razjašnjeni.

Poznato je da se, u fiziološkim uslovima, signali iz gastrointestinalnog i masnog tkiva integrišu u centralnom nervnom sistemu, utiču na apetit, održavaju homeostazu energetske unosa i potrošnje u organizmu i sprječavaju povećanje tjelesne mase. Patološka gojaznost može rezultirati kao posljedica oštećenja ovih fizioloških, protektivnih mehanizama, ali su saznanja o ovim procesima još uvijek ograničena.

Značajnu ulogu u patogenezi ovih poremećaja igra i leptin. Leptin je hormon koji se sekretuje iz adipocita u cirkulaciju, prelazi u centralni nervni sistem i veže se za receptore leptina u hipotalamičnom arkuatnom jedru. Ovo stimulira proizvodnju pro-opiomelanokortina (POMC). Dva proizvoda POMC su alfa-melanocitni stimulirajući hormon (alfa-MSH) i adrenokortikotropin (ACTH). Alfa-MSH se veže za melanokortin-4 receptore u hipotalamičnom paraventrikularnom jedru, što uzrokuje smanjenje unosa hrane. Smatra se da će genetski vitka osoba dobiti 7 do 8 kg prije nego što se leptin poveća dovoljno da zaustavi dalji porast tjelesne mase. Pojedinci koji dobijaju više na tjelesnoj masi su vjerovatno rezistentni na dejstvo ovog hormona, bilo zato što on ne može adekvatno dospjeti do ciljnih mjesta svog djelovanja u centralnom nervnom sistemu ili zato što postoji neka mutacija u jednom od mnogih koraka leptinske aktivnosti. Mutacije ovog sistema (leptina, leptinskih receptora, POMC ili alfa MSH receptora) su neuobičajene ili

rijetke, ali mogu izazvati gojaznost. Iako se ranije smatralo da je deficit leptina poremećaj koji je prouzrokovao gojaznost, nova saznanja su pokazala da gojazne osobe obično imaju visoke nivoe leptina i da je veća vjerovatnoća da je prisutna leptinska rezistencija. [6,3]

PPAR - γ (peroxisome proliferator-activated receptors - γ) su jedarni receptori značajni za procese adipogeneze i insulinske signalizacije. O značaju ovog receptora govori činjenica da su tiazolidindioni vrlo efikasni u liječenju visceralne gojaznosti. Ovi lijekovi, poznati i kao glitazoni, se vezuju za receptor PPAR-g47, što poboljšava osjetljivost na insulin i uzrokuju promjene u metabolizmu masti, prije svega smanjenjem nivoa slobodnih masnih kiselina i poboljšanjem njihovog perifernog i subkutanog preuzimanja. Insulinska rezistencija je široko prepoznata kao jedan od najznačajnijih poremećaja koji se viđa kod gojaznih i osoba sa metaboličkim sindromom. Pojava insulinske rezistencije na nivou jetre i skeletnih mišića se upravo objašnjava povećanjem nivoa slobodnih masnih kiselina kod osoba sa visceralnom gojaznošću. Povećani ćelijski nivoi slobodnih masnih kiselina mogu da redukuju i funkciju beta ćelija pankreasa, što sa svoje strane povećava rizik od razvoja diabetes mellitusa tipa 2 kod gojaznih. [7]

ZDRAVSTVENI I SOCIOEKONOMSKI UTICAJ

Gojaznost, metabolički sindrom i sekundarni DM značajno doprinose povećanju zdravstvenih troškova, usljed liječenja komplikacija izazvanih ovim stanjima. Bolesti povezane sa gojaznošću su: degenerativne bolesti zglobova, kardiovaskularne bolesti, islipidemija, hipertenzija, sekundarni diabetes mellitus, depresija, karcinomi(dojke, kolorektalni karcinom, prostate itd.)

Sekundarni diabetes mellitus, kao najčešći poremećaj, zahtijeva ogromnu potrošnju finansijskih resursa. Procjene su da se godišnje u Sjedinjenim Američkim Državama na liječenje troši čak 178 milijardi dolara. [5]

TERAPIJA

Centralna uloga gojaznosti u DM2, hipertenziji i dislipidemiji čini je veoma važnim segmentom u farmakološkom liječenju ovih poremećaja. Idealan lijek bi istovremeno snižavao tjelesnu masu i preventivno djelovao na razvoj sekundarnog DM, kontrolisao faktore koji značajno doprinose razvoju kardiovaskularnih poremećaja, a istovremeno bi omogućio kontrolu dislipidemije bez značajnih sekundarnih efekata.

Upotreba statina je pokazivala dobre mogućnosti kao osnovna terapija, ali ovakva primjena je napuštena zbog gastrointestinalnih neželjenih efekata. [11]

Selektivni inhibitori preuzimanja serotonina (SSRI) poput fenfluramina i dexfenfluramina, vršili su inhibiciju preuzimanja serotonina u sinaptičkoj pukotini i na taj način vršili supresiju apetita. Ova terapija bila je vrlo obećavajuća, jer je usljed duže primjene zaista omogućila postepeno i kontinuirano sniženje tjelesne mase. Nažalost ovi lijekovi su izazivali ozbiljna neželjena dejstva kao što su valvulopatija i plućna hipertenzija koji su kod nekih pacijenata bile i fatalne, s toga je ovaj terapijski pristup odbačen, a lijekovi su povučeni sa tržišta. Danas su u fazi ispitivanja selektivniji inhibitori preuzimanja serotonina, ali ova terapija još uvijek nije dovoljno ispitana.

Silbutiramin je kombinovani serotoninski i norepinefrinski inhibitor odobren u terapiji gojaznosti koji je pokazao dobar efekat na sniženje tjelesne mase. Hipertenzija je bila jedan od najznačajnijih neželjenih efekata koji su pažljivo praćeni. Lijek je poslije kliničkih ispitivanja zabranjen jer je izazivao neželjene efekte kod pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima i dijabetesom tipa II. [2,4]

Danas je farmakoterapija koja se može koristiti za snižavanje tjelesne mase vrlo ograničena. Glavni razlog leži u tome što svaki pokušaj sinteze supstance koja će stimulirati β_3 receptore u adipocitima i izazvati povećanu lipolizu, za rezultat je imalo stimulaciju i β_1 i β_2 receptora i veliki broj neželjenih efekata na kardiovaskularnom i respiratornom sistemu. Stoga kod ovakvih pacijenata dominantno liječimo sekundarne poremećaje nastale usljed gojaznosti i metaboličkog sindroma.

Sniženje tjelesne mase dominantno postizemo higijensko - dijetetskim režimom ishrane i uvođenjem fizičke aktivnosti u svakodnevnu rutinu. Terapijske mogućnosti podrazumijevaju i upotrebu supstanci kao što je L-karnitin ili pak hiruški zahvat poput otklanjanja dijela želuca, postavljanja želudačnog bajpasa ili liposukcije. [9,10]

Tradicionalni monoterapijski pristup liječenja gojaznosti se polako već i napušta iz činjenice da djelovanjem na jedan tip receptora, nakon početnog uspjeha, uvijek imamo kontra regulaciju dejstvom mnogih drugih mehanizama uključenih u regulaciji tjelesne mase. [10]

Među novijim lijekovima u tretmanu gojaznosti na teritoriji Sjedinjenih Američkih Država mogu se naći lijekovi poput Contrave® and Qnexa®, odobrenih od strane FDA. Mehanizam dejstva ovih lijekova zasniva se na sinergističkom djelovanju kombinacija hemijskih jedinjenja sa ciljem postizanja efekta na veći broj receptora odgovornih za biohemijski mehanizam kontrole gojaznosti, koji će za rezultat imati kontinuiran gubitak tjelesne mase sa vidljivim poboljšanjem komorbiditeta koji su prisutni kod ovih pacijenata. [11]

ZAKLJUČAK

Gojaznost je sve veći problem kako u svijetu tako i kod nas, s toga je veoma važna uloga svih zdravstvenih radnika kako ljekara tako i farmaceuta u cilju edukacije, prevencije i rane dijagnostike problema sa viskom tjelesne težine kako kod djece tako i kod odraslih, kako bi se na vrijeme dijagnostifikovao problem i omogućilo rano djelovanje i preveniranje problema. Najveći broj pacijenata se upravo lijeći zbog problema izazvanih dugogodišnjom nebrigom o sopstvenom zdravlju, što iziskuje velika materijalna sredstva za liječenje gorepomenutih poremećaja nastalih usled prekomjerne tjelesne mase. S toga je uloga farmaceuta ključna u savjetovanju pacijenata, edukaciji i prevenciji bolesti, kako bi se naši ljekari rasteretili a ogromna materijalna sredstva koja se u ovom trenutku troše mogla bi biti preraspoređena u poboljšanje uslova u zdravstvenim centrima, edukaciji ljekarskog kadra, istraživanju novih lijekova i liječenju ozbiljnijih bolesti i stanja za koje trenutno nema efikasnog lijeka.

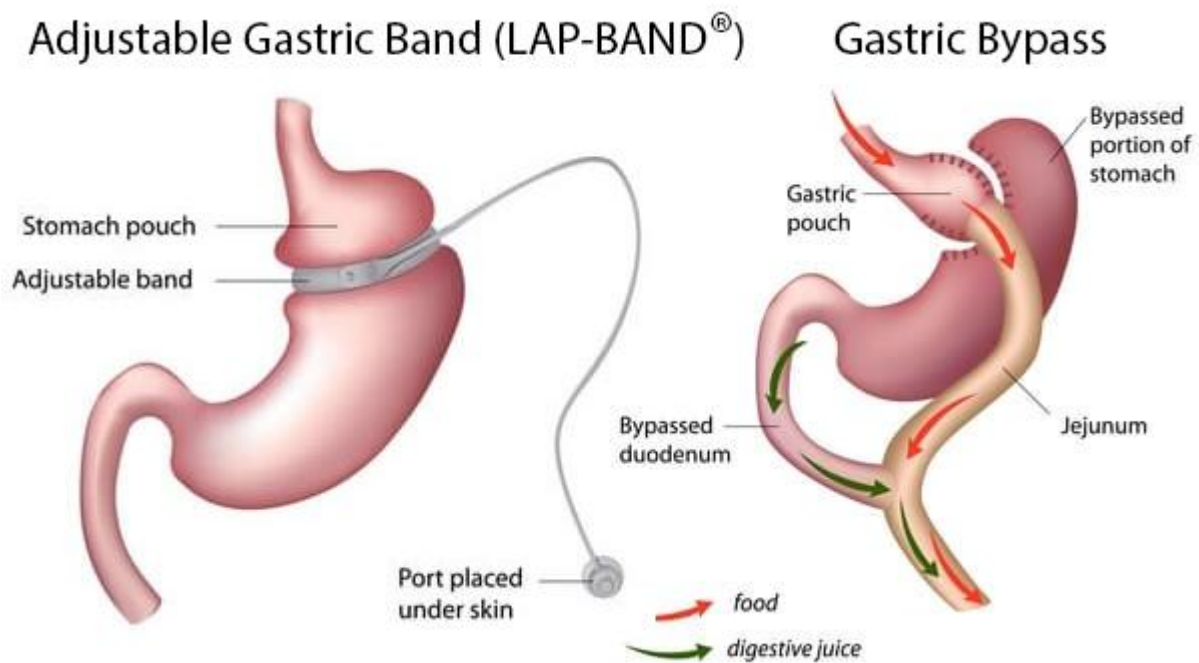
PRILOZI

Prilog 1:

Tabela 1. Kriterijumi SZO za metabolički sindrom: Insulinska rezistencija (Hiperinsulinemija i/ili glukoza natašte $\geq 6,1$) ili prethodno dijagnostikovani diabetes mellitus tipa 2 + postojanje još dva od sljedećih poremećaja:

	MUŠKARCI	ŽENE
Body Mass Index	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$	$\geq 30 \text{ kg/m}^2$
Krvni pritisak	$\geq 140/90 \text{ mmHg}$	$\geq 140/90 \text{ mmHg}$
Trigliceridi	$> 1.7 \text{ mmol/L}$	$> 1.7 \text{ mmol/L}$
HDL holesterol	$< 0.9 \text{ mmol/L}$	$< 1.0 \text{ mmol/L}$
Odnos obima struka i kukova	> 0.9	> 0.85
Mikroalbuminurija	$> 2.5 \text{ mg/mmol kreatinina}$	$> 2.5 \text{ mg/mmol kreatinina}$

Prilog 2: Želudačni bajpas i LAP-BAND



Prilog 3: Dijetetski suplement L-Karnitin



Prilog 4: Fenfluramin



Reference:

1. John P. Sheehan, Margaret M. Ulchaker. Obesity and Type 2 Diabetes Mellitus. New York ; Oxford : Oxford University Press, 2012
2. Obesity: A Practical Guide. Shamim I. Ahmad, Syed Khalid Imam. Springer International Publishing Switzerland 2016
3. Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson J, Loscalzo J. eds. Harrison's Principles of Internal Medicine, 18e. New York, NY: McGraw-Hill; 2012.
4. <http://www.heart.org/HEARTORG/>
5. <http://www.who.int/en/>
6. Stojisavljević D, Janković J, Erić M, Marinković J, Janković S. Cardiovascular Health Status and Metabolic Syndrome in Adults Living in a Transition European Country: Findings from a Population-Based Study. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2017 Oct 30. [Epub ahead of print]
7. Laurent Genser, MD , James Rossario Casella Mariolo, MD , Lidia Castagneto-Gissey, MD , Spyros Panagiotopoulos, MD, PhD, Francesco Rubino, MD. Obesity, Type 2 Diabetes, and the Metabolic Syndrome Pathophysiologic Relationships and Guidelines for Surgical Intervention. *Surg Clin North Am.* 2016 Aug;96(4):681-701
8. Ken A Sikaris. The Clinical Biochemistry of Obesity. *Clin Biochem Rev.* 2004 Aug; 25(3): 165–181.
9. Bariatric Surgery and Hypertension. Owen JG, Yazdi F, Reisin E. *Am J Hypertens.* 2017 Aug 11. doi: 10.1093/ajh/hpx112. [Epub ahead of print]
10. Anti-obesity drugs and neural circuits of feeding. *Adan RA, Vanderschuren LJ, la Fleur SE Trends Pharmacol Sci.* 2008 Apr; 29(4):208-17. [PubMed]
11. Rational design of a combination medication for the treatment of obesity. *Greenway FL, Whitehouse MJ, Guttadauria M, Anderson JW, Atkinson RL, Fujioka K, Gadde KM, Gupta AK, O'Neil P, Schumacher D, Smith D, Dunayevich E, Tollefson GD, Weber E, Cowley MA*

Obesity (Silver Spring). 2009 Jan; 17(1):30-9

12. Stevan Ilić, Slobodan Antić (2009) Interna medicina