

Dijabetes i debljina – začarani krug

Diabetes and Obesity – a Vicious Circle

SANJA KLOBUČAR MAJANOVIĆ

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

SAŽETAK ____ Posljednjih desetljeća svjedoci smo dramatičnog porasta broja oboljelih od šećerne bolesti na globalnoj razini. Ova pandemija uvjetovana je ponajprije rastućom prevalencijom tipa 2 šećerne bolesti. Činjenica da više od 80% oboljelih ima prekomjernu tjelesnu masu upućuje na čvrstu povezanost debljine i rizika obolijevanja od šećerne bolesti tipa 2. Na razvoj navedenih epidemioloških pokazatelja najviše utječe suvremeni način života karakteriziran prekomjernom konzumacijom rafinirane, industrijski prerađene hrane s velikim udjelom zasićenih masti i jednostavnih ugljikohidrata udružen s niskom razinom tjelesne aktivnosti. Osim ukupne količine masnog tkiva važna odrednica rizika od nastanka šećerne bolesti jest i raspodjela masnog tkiva. Utvrđeno je da upravo promjene u visceralnome masnom tkivu i disregulacija imunskog odgovora imaju ključnu ulogu u pokretanju i održavanju začaranog kruga inzulinske rezistencije, kronične sistemske upale i endotelne disfunkcije kao temeljnih patofizioloških mehanizama u podlozi šećerne bolesti tipa 2, ali i drugih manifestacija metaboličkog sindroma poput dislipidemije, arterijske hipertenzije, nealkoholne masne bolesti jetre te, na kraju, kardiovaskularne bolesti. Suočavanje s rastućim problemom debljine i poduzimanje svih mjera usmjerenih k prevenciji i liječenju važno je ne samo s aspekta prevencije šećerne bolesti tipa 2 već i drugih pridruženih čimbenika kardiovaskularnog rizika. Trajna promjena načina života usmjerena prema uravnoteženoj prehrani i redovitoj tjelesnoj aktivnosti temelj je terapijskog pristupa osobama sa šećernom bolešću. Pri odabiru medikamentne terapije prednost treba dati lijekovima koji povrh učinka na regulaciju glikemije povoljno djeluju i na tjelesnu masu. Metabolička kirurgija sve se više prepoznaje kao učinkovita metoda liječenja pretilih osoba sa šećernom bolesti tipa 2.

KLJUČNE RIJEČI: adipokini, debljina, metabolički sindrom, šećerna bolest tipa 2, visceralno masno tkivo

SUMMARY ____ Over the last few decades, we have witnessed a dramatic increase in the number of diabetic patients worldwide. This pandemia is primarily due to increasing prevalence of type 2 diabetes. The fact that over 80% of the patients are overweight or obese indicates a strong association between the obesity and the risk of developing type 2 diabetes. These epidemiological indicators are mostly affected by the modern lifestyle characterized by over-consumption of refined, highly processed foods, rich in saturated fats and simple carbohydrates together with a low level of physical activity. In addition to total body fat, the distribution of adipose tissue between visceral and subcutaneous compartments is an important determinant of the risk of developing diabetes. It has been found that changes in visceral adipose tissue and immune response disregulation play a key role in initiating and maintaining a vicious cycle of insulin resistance, chronic systemic inflammation and endothelial dysfunction as the underlying pathophysiological mechanisms of type 2 diabetes, as well as other manifestations of metabolic syndrome such as dyslipidemia, arterial hypertension, non-alcoholic fatty liver disease, and ultimately cardiovascular disease. Effective weight management is crucial in preventing the onset and progression of type 2 diabetes and associated cardiovascular risk factors. Lifestyle interventions aimed at improving dietary habits and increasing physical activity is a cornerstone of diabetes management. When prescribing anti-diabetic medication therapy, preference should be given to those drugs that have a beneficial effect on body weight. Metabolic surgery has become a promising new option for the treatment of obese patients with type 2 diabetes.

KEY WORDS: adipokines, diabetes type 2, metabolic syndrome, obesity, visceral adipose tissue



Šećerna bolest – globalno rastući problem

Posljednjih desetljeća svjedoci smo dramatičnog porasta broja oboljelih od šećerne bolesti na globalnoj razini. Prema najnovijim epidemiološkim pokazateljima, 425 milijuna ljudi u svijetu boluje od šećerne bolesti (1). Ne zabrinjava samo trenutačna visoka učestalost nego i kontinuirani trend porasta prevalencije dijabetesa. Sve dosadašnje, pa i najpessimističnije, prognoze već su odavno nadmašene, a najnovija predviđanja Međunarodne dijabetološke federacije (*International Diabetes Federation – IDF*) govore o povećanju broja oboljelih za gotovo 50% u sljedećih tridesetak godina (1). Ova pandemija uvjetovana je ponajprije tipom 2 šećerne

bolesti, budući da upravo osobe s tom bolesti čine više od 90% svih oboljelih.

Jedna od temeljnih značajka šećerne bolesti jest razvoj kroničnih komplikacija koje smanjuju kvalitetu života i skraćuju životni vijek oboljelih. O razmjeru problema svjedoči i podatak da svakih šest sekunda u svijetu jedna osoba umre zbog komplikacija dijabetesa (1). Kronične komplikacije šećerne bolesti obuhvaćaju mikrovaskularne (retinopatija, nefropatija i neuropatija) i makrovaskularne komplikacije (2). Kardiovaskularne komplikacije šećerne bolesti glavni su uzrok smrtnosti osoba oboljelih od te bolesti i sve većeg opterećenja zdravstvenog proračuna. U osoba sa šećernom bolešću tipa 2 više je čimbenika koji pogoduju ubrzanju

progresiji aterosklerotske bolesti kao što su hiperglikemija, hiperinzulinemija, hiperlipidemija, arterijska hipertenzija, hiperkoagulabilnost, pojačana adhezija trombocita, povišena razina čimbenika aktivacije plazminogena 1 te smanjeno stvaranje dušičnog oksida (3). Šećernu bolest važno je pravodobno dijagnosticirati i liječiti kako bi se spriječile njezine kronične komplikacije i omogućio što kvalitetniji život osobama oboljelima od te bolesti.

Dijabetes i debljina idu ruku pod ruku

Činjenica da više od 80% osoba s dijabetesom tipa 2 ima prekomjernu tjelesnu masu upućuje na čvrstu povezanost debljine i rizika obolijevanja od šećerne bolesti tipa 2 (1). I debljina je poput dijabetesa već krajem prošloga stoljeća poprimila karakter globalne epidemije te se često naglašava da su dijabetes i debljina dvije usporedne epidemije, odnosno da epidemija dijabetesa proizlazi iz epidemije debljine. Čvrstu vezu dijabetesa i debljine oslikava termin *diabesity* koji ih pojmovno sjedinjuje u anglosaskome govornom području. Zabrinjavaju trenutačne procjene Svjetske zdravstvene organizacije da u svijetu ima oko 650 milijuna pretilih osoba te gotovo dvije milijarde onih s prekomjernom tjelesnom masom, kao i podatak da se broj pretilih osoba u svijetu utrostručio u posljednjih četrdesetak godina (4). Iako se problem debljine inicijalno vezao samo uz visoko razvijene zemlje, sve je više prisutan i u zemljama u razvoju, odnosno u nerazvijenim zemljama gdje se gotovo izjednačio s problemom pothranjenosti. Na razvoj navedenih epidemioloških pokazatelja najviše utječu suvremeni način života karakteriziran prekomjernom konzumacijom rafinirane, industrijski prerađene hrane s velikim udjelom zasićenih masti i jednostavnih ugljikohidrata te sve niža razina tjelesne aktivnosti (5).

Smanjena osjetljivost ciljnih tkiva (mišića, masnog tkiva, jetre) na inzulin temelj je nastanka šećerne bolesti tipa 2. Kako bi se nadvladala inzulinska rezistencija, beta-stanice gušterače stvaraju sve veće količine inzulina, što dovodi do njihova postupnog iscrpljivanja. Disfunkcija beta-stanica gušterače i neosjetljivost na inzulin pogoršavaju se porastom tjelesne mase te tijekom vremena mogu dovesti do porasta razine glukoze u krvi i drugih manifestacija šećerne bolesti. Iz navedenoga je jasno da je suočavanje s problemom debljine važno ne samo s aspekta prevencije dijabetesa i sprječavanja napredovanja predijabetesa u manifestni dijabetes već i radi usporavanja prirodnog tijeka bolesti te odgađanja komplikacija (2).

Istraživanja su potvrdila povezanost indeksa tjelesne mase i rizika od nastanka šećerne bolesti tipa 2. Što je viši indeks tjelesne mase, to je viši rizik od nastanka šećerne bolesti (6). Pretile osobe imaju sedam puta viši rizik obolijevanja od dijabetesa, a preuhranjene tri puta viši u odnosu prema općoj populaciji (7).

Masno tkivo kao endokrini organ

Iako se dugo vremena smatralo da masno tkivo kao skladište energije ima samo ulogu mehaničkog i toplinskog izolatora te regulatora termogeneze, danas se zna da je ono endokrini organ koji izlučuje niz bioaktivnih peptida, tzv. adipokina, koji djeluju ne samo autokrino i parakrino već i endokrino poput pravih hormona (8, 9). Adipokini moduliraju apetit i potrošnju energije, osjetljivost na inzulin te imunski odgovor. Neki adipokini poput TNF- α , IL-6, leptina i rezistina djeluju proupalno i dovode se u vezu s razvojem kronične sistemske upale niskog intenziteta, endotelne disfunkcije, inzulinske rezistencije i hiperkoagulabilnog stanja (10). Navedeni patogenetski mehanizmi temelj su nastanka većine kroničnih nezaraznih bolesti današnjice kao što su šećerna bolest tipa 2, kardiovaskularne i maligne bolesti. S druge strane, adiponektin, apelin i omentin spadaju u protuupalne adipokine te im se pripisuju protektivna svojstva poput povećanja osjetljivosti na inzulin i zaštite krvnih žila (11). Osim ukupne količine masnog tkiva važna odrednica rizika od nastanka šećerne bolesti jest i raspodjela masnog tkiva. Utvrđeno je da upravo abdominalna odnosno centralna debljina koja se može iskazati jednostavnim mjerom opsega struka povisuje rizik obolijevanja od šećerne bolesti tipa 2, ali i pojave ostalih manifestacija metaboličkog sindroma poput dislipidemije i arterijske hipertenzije (12).

Metabolički sindrom – ubojiti kvartet

Metabolički sindrom kombinacija je visceralne pretilosti, arterijske hipertenzije, dislipidemije i poremećenog metabolizma glukoze. Postoji nekoliko definicija ovog sindroma. Zajedničke su im odrednice vezane uz vrijednosti glukoze, lipida i krvnog tlaka, a razlikuju se s obzirom na graničnu vrijednost opsega struka koji označava centralnu pretilost. Prema *National Cholesterol Education Programs Adult Treatment Panel III*, metabolički sindrom definira se postojanjem barem triju od pet kriterija: razina glukoze natašte $\geq 5,6$ mmol/L, serumski trigliceridi $\geq 1,7$ mmol/L, serumski HDL-kolesterol $< 1,0$ mmol/L za muškarce, odnosno $< 1,3$ mmol/L za žene, krvni tlak $\geq 130/85$ mmHg te opseg struka ≥ 102 cm kod muškaraca, odnosno ≥ 88 cm kod žena (13). Kriteriji Međunarodne dijabetološke organizacije (*International Diabetes Federation – IDF*) ističu centralnu debljinu kao temeljnu odrednicu metaboličkog sindroma, a mjere opsega struka kojima se definira centralni tip debljine razlikuju se prema etničkoj pripadnosti (tablica 1.). U Europi opseg struka veći od 80 cm za žene i veći od 94 cm za muškarce upućuje na visok rizik od razvoja dijabetesa i drugih komponenata metaboličkog sindroma, dok se, primjerice, kod Azijaca već opseg struka od 85 cm i više smatra centralnom pretilošću (14).

Tablica 1. Kriteriji IDF-a za dijagnozu metaboličkog sindroma: centralna debljina definirana opsegom struka + dva dodatna kriterija

Opseg struka	≥ 80 cm za žene, ≥ 94 cm za muškarce
Krvni tlak	≥ 130/85 mmHg
Glukoza natašte	≥ 5,6 mmol/L
Trigliceridi	≥ 1,7 mmol/L
HDL-kolesterol	< 1,3 mmol/L za žene < 1 mmol/L za muškarce

IDF – Međunarodna dijabetološka federacija
HDL – lipoprotein visoke gustoće

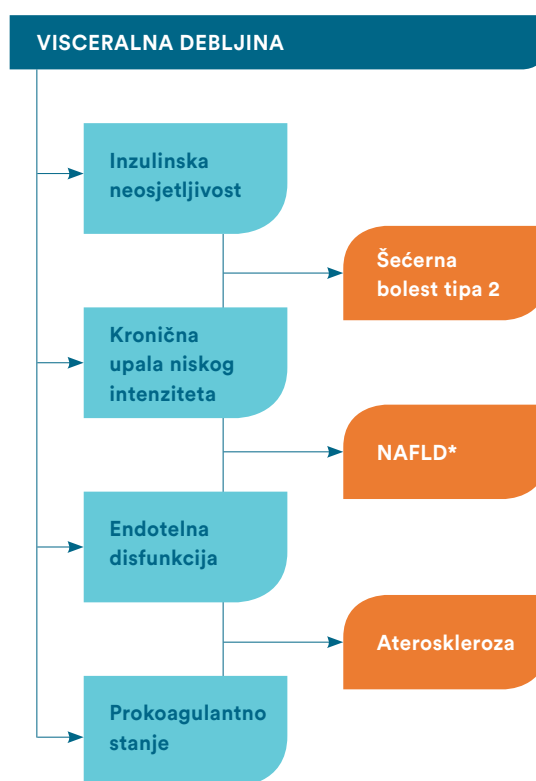
Visceralna debljina – pokretač kroničnih nezaraznih bolesti

Suvremena su istraživanja potvrdila da postoje znatne razlike u sastavu i metaboličkoj aktivnosti tjelesnih masnih nakupina ovisno o njihovoj lokalizaciji. Smatra se da su masne nakupine u trbušnoj šupljini, smještene između pojedinih visceralnih organa, metabolički aktivnije i čine mnogo veću opasnost za zdravlje od potkožnih masnih nakupina (15). Visceralno masno tkivo stvara više proupalnih citokina i u većoj je mjeri infiltrirano upalnim stanicama uključujući makrofage, T-limfocite i NK-stanice (engl. *natural killer cells* – stanice prirodni ubojice) (16). U pretilih osoba dolazi do promjene fenotipa makrofaga u visceralnome masnom tkivu od tzv. M2 prema M1-tipu makrofaga koji pojačano seceriraju proupalne adipokine, privlače druge makrofage i upalne stanice te tako perpetuiraju upalu i dodatno smanjuju osjetljivost na inzulin (17). Smatra se da ključnu ulogu u polarizaciji tipa makrofaga prema proupalnomu M1-fenotipu ima INF- γ koji izlučuju NK-stanice i CD8-pozitivni T-limfociti (18).

Smanjena osjetljivost visceralnoga masnog tkiva na inzulin ključna je u pokretanju i održavanju začaranog kruga kronične hiperinzulinemije i pojačane akumulacije masnog tkiva (19). Visceralni adipociti osjetljiviji su na lipolizu zbog izostanka inhibicije hormonski osjetljive lipaze posredovane inzulinom te stoga pojačano otpuštaju neesterificirane, tj. slobodne masne kiseline u portalni krvotok (20). Slobodne masne kiseline portalnim krvotokom dolaze do jetre gdje stimuliraju proces glukoneogeneze i glikogenolize te pridonose pojačanom stvaranju glukoze u jetri (21). Osim toga, u

jetri se slobodne masne kiseline pretvaraju u trigliceride koji su neovisan čimbenik kardiovaskularnog rizika. Rezultat pojačanog nakupljanja triglicerida i drugih masti u jetrenim stanicama jest masna jetra, a ako joj se pridruže elementi upale, i nealkoholni steatohepatitis (NASH). Nealkoholna masna bolest jetre smatra se jetrenom manifestacijom metaboličkog sindroma. Povrh toga slobodne masne kiseline inhibiraju signaliranje inzulinskog receptora, a djeluju i lipotoksično na beta-stanice gušterače (slika 1.) (22).

Slika 1. Visceralna debljina – pokretač kroničnih nezaraznih bolesti



*NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre

Rizik obolijevanja od šećerne bolesti tipa 2 raste s trajanjem debljine, odnosno to je viši što je osoba duže vrijeme bila izložena debljini (23).

Dokazano je da već i relativno skromni gubitak tjelesne mase u preuhranjenih odnosno pretilih osoba rezultira većom osjetljivošću na inzulin te pridonosi boljoj glukoregulaciji, a nerijetko i sniženju doze antidijabetika. Pri tome se misli na voljni gubitak tjelesne mase jer spontani gubitak uglavnom upućuje na dekompenzaciju bolesti i najčešće potrebu za liječenjem inzulinom (24).

Iz svega navedenog proizlazi da je suočavanje s problemom debljine i poduzimanje svih mjera usmjerenih k prevenciji i liječenju debljine važno ne samo s aspekta prevencije i lije-

čenja dijabetesa već i drugih pridruženih čimbenika kardiovaskularnog rizika (25).

Imperativ – trajna promjena životnog stila

Trajna promjena načina života temeljena na uravnoteženoj prehrani i redovitoj tjelesnoj aktivnosti osnova je svih intervencija usmjerenih k liječenju debljine i šećerne bolesti. Iako se oboljelima od šećerne bolesti tipa 2 naglašava važnost redukcije tjelesne mase kao jednog od temeljnih postulata liječenja, nerijetko je postizanje optimalne tjelesne mase nedostižan izazov. Pretile osobe sa šećernom bolesti tipa 2 znatno teže i sporije gube na težini nego pretile osobe koje nemaju šećernu bolest, i to zbog metaboličkih promjena povezanih s dijabetesom te pridruženih bolesti koje ograničavaju tjelesnu aktivnost (26).

Uravnotežena prehrana ima ključnu ulogu u liječenju osoba s dijabetesom. Preporuke za unos hranjivih tvari u osoba sa šećernom bolešću bitno se ne razlikuju od preporuka za opću populaciju te se stoga pojam dijabetična dijeta sve češće zamjenjuje pojmom uravnotežene ili pravilne prehrane (27). Za razliku od osoba koje imaju normalnu tjelesnu težinu, preuhranjenim i pretilim osobama sa šećernom bolesti preporučuje se smanjiti ukupni kalorijski unos za oko 500 kcal na dan u odnosu prema uobičajenom izračunu potrebnog energetskog unosa radi postupnog smanjenja tjelesne težine (28). S obzirom na to da su količina i vrsta ugljikohidrata u obroku glavni čimbenik porasta razine glukoze u krvi, posebna se pozornost posvećuje odabiru ugljikohidrata unesenih hranom i njihovu rasporedu po obrocima, a u ovisnosti o primijenjenoj terapiji tabletama i/ili inzulinom. Prednost imaju složeni ugljikohidrati, odnosno namirnice niskoga glikemijskog indeksa. Glikemijski indeks označava do koje vrijednosti pojedina hrana povisuje razinu glukoze u krvi. Namirnice s višim glikemijskim indeksom podižu razinu glukoze u krvi brže i više nego hrana s nižim glikemijskim indeksom. Glikemijski indeks pokazuje znatnu promjenjivost ovisno o načinu i vremenu pripreme namirnica, odnosno njihovim međusobnim kombinacijama (28).

Prilikom kreiranja plana prehrane važan je individualni pristup svakoj osobi sa šećernom bolešću poštujući njezine svakodnevne obveze, način života i osobne potrebe koje treba nastojati prilagoditi i uskladiti s propisanom terapijom i prehrambenim smjernicama. Pritom je najveći izazov pokušaj mijenjanja prije stečenih loših navika u prehrani. Upravo stoga posebnu pozornost treba pridati edukaciji i motivaciji oboljelih od šećerne bolesti (24). Temeljita i sveobuhvatno strukturirana edukacija iznimno je važna posebice u trenutku postavljanja dijagnoze dijabetesa. Balansiranje između svakodnevnih obveza i zahtjeva, s jedne strane, te uravnotežene prehrane, redovite tjelesne aktivnosti i propisane te-

rapije, s druge strane, nije jednostavno, ali je jedini siguran put k dobroj regulaciji glikemije i održavanju primjerene tjelesne mase.

Povoljni učinci redovite tjelesne aktivnosti u osoba sa šećernom bolesti višestruki su. Povećana potrošnja energije pridonosi smanjenju tjelesne mase, kao i njezinu dugoročnom održavanju na poželjnoj razini. Osim toga, tjelovježbom se povećava osjetljivost na inzulin, poboljšava regulacija glikemije te djeluje povoljno na lipidni profil (29).

Utjecaj antidijabetika na tjelesnu masu

Problem liječenja debljine u oboljelih od tipa 2 šećerne bolesti dodatno potencira činjenica da neki antidijabetici te pojedini lijekovi za liječenje pridruženih bolesti dovode do porasta tjelesne mase (30). To se poglavito odnosi na derivate sulfonilureje starije generacije i inzulin. Osim anaboličkog djelovanja inzulina, porast tjelesne mase u direktnoj je vezi s hipoglikemijama koje su najčešća nuspojava ovih lijekova. Bolesnici povećavaju unos hrane kao odgovor na hipoglikemiju ili zbog straha od nje. Rezultat je porast tjelesne mase koji dodatno povećava inzulinsku rezistenciju čime bolesnik ulazi u začarani krug šećerne bolesti tipa 2. S druge strane, danas imamo mogućnost propisivanja lijekova koji povrh regulacije glikemije pridonose smanjenju tjelesne mase poput analoga GLP-1 i inhibitora SGLT-2. Analogi glukagon sličnog peptida 1 (engl. *glucagon like peptide* GLP-1) svoj učinak na smanjenje tjelesne mase ostvaruju ponajprije vezanjem za receptore u središnjem živčanom sustavu čime se stvara osjećaj sitosti, odnosno suprimira apetit (31). Transporteri za glukozu tipa 2 ovisni o natriju (engl. *sodium dependent glucose transporter* – SGLT) nalaze se u proksimalnim tubulima bubrega gdje se reapsorbira 90% glukoze. Inhibitori SGLT-2 snižavaju bubrežni prag za glukozu te poticanjem urinarne ekskrecije glukoze pridonose regulaciji glikemije i gubitku tjelesne mase (32). Posebne značajke glede utjecaja na tjelesnu težinu i komponente metaboličkog sindroma ima skupina tiazolidindiona odnosno pioglitazon kao jedini predstavnik ove skupine lijekova na hrvatskom tržištu. Pioglitazon je agonist PPAR- γ -receptora koji modulira ekspresiju gena važnih u regulaciji metabolizma ugljikohidrata i masti (33). Tako dovodi do redistribucije visceralnog u potkožno masno tkivo, povećava osjetljivost na inzulin i utilizaciju glukoze te poboljšava lipidni profil. Činjenica je da tiazolidindioni mogu dovesti do porasta tjelesne težine, no mehanizam u podlozi porasta težine dominantno je retencija tekućine (34).

Metabolička kirurgija

Barijatrijska kirurgija etablirana je metoda liječenja debljine koja povrh učinka na smanjenje tjelesne mase povoljno djeluje i na bolesti pridružene debljini uključujući šećernu

bolest tipa 2. Štoviše, upravo činjenica da se ovim zahvatima mijenja anatomija probavnog sustava, a time i put i dinamika prolaza hrane, u kontekstu spoznaja o endokrinoj funkciji probavnog trakta dovela je do razvoja metaboličke kirurgije (35). Modulacija lučenja inkretina i drugih crijevnih hormona koji imaju ulogu u regulaciji glikemije i homeostaze energije objašnjava činjenicu da barijatrijski zahvati povoljno utječu na metabolizam i glukoregulaciju, što je vidljivo već u ranome postoperativnom periodu (36). U znatnog broja bolesnika dolazi i do potpune remisije bolesti te oni više nemaju potrebu za uzimanjem antidijabetika. Na temelju respektabilnog broja randomiziranih kliničkih ispitivanja metabolička kirurgija je danas prepoznata kao jedna od terapijskih opcija za liječenje pretilih osoba sa šećernom bolesti tipa 2 (37, 38). Relevantna stručna društva jasno pozicioniraju metaboličku kirurgiju u algoritmu liječenja dijabetesa tipa 2 te se može razmotriti čak i u osoba s nižim stupnjevima deblji-

ne ako glikemija nije zadovoljavajuće regulirana postojećom oralnom odnosno injektibilnom terapijom (39).

Zaključak

Suočavanje s rastućim problemom debljine i poduzimanje svih mjera usmjerenih k prevenciji i liječenju ove globalne pošasti važno je ne samo s aspekta prevencije šećerne bolesti tipa 2 već i drugih pridruženih čimbenika kardiovaskularnog rizika. Trajna promjena načina života temeljena na uravnoteženoj prehrani i redovitoj tjelesnoj aktivnosti osnova je terapijskog pristupa osobama sa šećernom bolešću. Pri odabiru medikamentne terapije prednost treba dati lijekovima koji povrh učinka na regulaciju glikemije povoljno djeluju i na tjelesnu masu. I dok se u budućnosti iščekuje iznalaženje novih terapijskih opcija, metabolička kirurgija sve je više poznata kao učinkovita metoda liječenja pretilih osoba sa šećernom bolesti tipa 2.

LITERATURA

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 8. izd. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2017. Dostupno na: <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>. Datum pristupa: 20. 2. 2018.
2. Bennet PH, Knowler WC. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and glucose homeostasis. U: Kahn CR, Weir GC, King GL, Jacobson AM, Moses AC, Smith RJ (ur.). Joslin's Diabetes mellitus. 14. izd. Boston: Joslin's diabetes center; 2016.
3. Paneni F, Beckman JA, Creager MA, Cosentino F. Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: part I. *Eur Heart J* 2013;34:2436–43. DOI: 10.1093/eurheartj/eh149.
4. World Health Organization. Obesity and Overweight Fact Sheet. Dostupno na: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>. Datum pristupa: 20. 2. 2018.
5. Nolan CJ, Damm P, Prentki M. Type 2 diabetes across generations: from pathophysiology to prevention and management. *Lancet* 2011;378:169–81. DOI: 10.1016/S0140-6736(11)60614-4.
6. Vinciguerra F, Baratta R, Farina MG i sur. Very severely obese patients have a high prevalence of type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Acta Diabetol* 2013;50:443–9. DOI: 10.1007/s00592-013-0460-3.
7. Abdullah A, Peeters A, de Courten M, Stoelwinder J. The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Res Clin Pract* 2010;89:309–19. DOI: 10.1016/j.diabres.2010.04.012.
8. Trayhurn P, Beattie JH. Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proc Nutr Soc* 2001;60:329–39.
9. Proença AR, Sertié RA, Oliveira AC i sur. New concepts in white adipose tissue physiology. *Braz J Med Biol Res* 2014;47:192–205. DOI: 10.1590/1414-431X20132911.
10. Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:911–9. DOI: 10.1016/j.jaci.2005.02.023.
11. Smitka K, Marešová D. Adipose Tissue as an Endocrine Organ: An Update on Pro-inflammatory and Anti-inflammatory Microenvironment. *Prague Med Rep* 2015;116:87–111. DOI: 10.14712/23362936.2015.49.
12. Freemantle N, Holmes J, Hockey A, Kumar S. How strong is the association between abdominal obesity and the incidence of type 2 diabetes? *Int J Clin Pract* 2008;62:1391–6. DOI: 10.1111/j.1742-1241.2008.01805.x.
13. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. 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.
14. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome: a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366:1059–62. DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67402-8.
15. Despres JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012;126:1301–13. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.067264.
16. Guzik TJ, Skiba DS, Touyz RM, Harrison DG. The role of infil-

- trating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res* 2017;113:1009–23. DOI: 10.1093/cvr/cvx108.
17. Lumeng CN, Bodzin JL, Saltiel AR. Obesity induces a phenotypic switch in adipose tissue macrophage polarization. *J Clin Invest* 2007;117:175–84. DOI: 10.1172/JCI29881.
 18. Boutens L, Stienstra R. Adipose tissue macrophages: going off track during obesity. *Diabetologia* 2016;59:879–94. DOI: 10.1007/s00125-016-3904-9.
 19. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM. Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444:840–6. DOI: 10.1038/nature05482.
 20. DeFronzo RA. Pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Med Clin North Am* 2004;88:787–835. DOI: 10.1016/j.mcna.2004.04.013.
 21. Boden G. Effects of free fatty acids (FFA) on glucose metabolism: significance for insulin resistance and type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2003;111:121–4. DOI: 10.1055/s-2003-39781.
 22. Savage DB, Petersen KF, Shulman GI. Disordered lipid metabolism and the pathogenesis of insulin resistance. *Physiol Rev* 2007;87:507–20. DOI: 10.1152/physrev.00024.2006.
 23. Abdullah A, Stoelwinder J, Shortreed S i sur. The duration of obesity and the risk of type 2 diabetes. *Public Health Nutr* 2011;14:119–26. DOI: 10.1017/S1368980010001813.
 24. American Diabetes Association. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes – 2018. *Diabetes Care* 2018;41:S65–S72. DOI: 10.2337/dc18-S007.
 25. Wing RR, Lang W, Wadden TA i sur.; Look AHEAD Research Group. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:1481–6. DOI: 10.2337/dc10-2415.
 26. Pi-Sunyer FX. Weight loss in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2005;28:1526–7.
 27. 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;126:139–52. DOI: 10.3810/pgm.2014.01.2734.
 28. Prašek M, Jakir A. Izračun prehrane u terapiji šećerne bolesti. *Medix* 2009;80/81:177–184.
 29. Snowling NJ, Hopkins WG. Effects of different modes of exercise training on glucose control and risk factors for complications in type 2 diabetic patients: a meta-analysis. *Diabetes Care* 2006;29:2518–27. DOI: 10.2337/dc06-1317.
 30. Van Gaal L, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care* 2015;38:1161–72. DOI: 10.2337/dc14-1630.
 31. Lovshin JA. Glucagon-like Peptide-1 Receptor Agonists: A Class Update for Treating Type 2 Diabetes. *Can J Diabetes* 2017;41:524–35. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.08.242.
 32. Barnett AH. Impact of sodium glucose cotransporter 2 inhibitors on weight in patients with type 2 diabetes mellitus. *Postgrad Med* 2013;125:92–100. DOI: 10.3810/pgm.2013.09.2698.
 33. Karak M, Bal NC, Bal C, Sharon A. Targeting peroxisome proliferator-activated receptor gamma for generation of antidiabetic drug. *Curr Diabetes Rev* 2013;9:275–85.
 34. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A i sur. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100:363–70. DOI: 10.1210/jc.2014-3421.
 35. Rubino F. From bariatric to metabolic surgery: definition of a new discipline and implications for clinical practice. *Currtheroscler Rep* 2013;15:369. DOI: 10.1007/s11883-013-0369-x.
 36. Dirksen CI, Jørgensen NB, Bojsen-Møller KN i sur. Mechanisms of improved glycaemic control after Roux-en-Y gastric bypass. *Diabetologia* 2012;55:1890–901. DOI: 10.1007/s00125-012-2556-7.
 37. Schauer PR, Kashyap SR, Wolski K i sur. Bariatric surgery versus intensive medical therapy in obese patients with diabetes. *N Engl J Med* 2012;366:1567–76. DOI: 10.1056/NEJMoa1200225.
 38. Sjostrom L, Lindroos AK, Peltonen M i sur.; Swedish Obese Subjects Study Scientific Group. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004;351:2683–93. DOI: 10.1056/NEJMoa035622.
 39. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH i sur. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016;39: 861–77. DOI: 10.2337/dc16-0236.



ADRESA ZA DOPISIVANJE:

Doc. dr. sc. Sanja Klobučar Majanović, dr. med.
 Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci
 Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KBC Rijeka
 Krešimirova 42, Rijeka 51000
 e-mail: sanja.klobucar@medri.uniri.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

8. 1. 2018./January 8, 2018

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

19. 2. 2018./February 19, 2018

