

VISCERALNA DEBELOST: PRIJEMALIŠČE ZDRAVLJENJA METABOLIČNEGA SINDROMA

VISCERAL ADIPOSITY: TARGET FOR THE MANAGEMENT OF THE METABOLIC SYNDROME

AVTOR / AUTHOR:

doc. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.
prof. dr. Andrej Janež, dr. med.

*KO za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove,
UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
mojca.jensterlesever@kclj.si

1 UVOD

Debelost je kronična bolezen, za katero je značilno čezmerno kopičenje maščevja v telesu. Povezujemo jo z vsaj

POVZETEK

Debelost povezujemo s povečano obolevnostjo in umrljivostjo. Za opredelitev ogroženosti za metabolične in srčnožilne zaplete, ki so vodilni vzrok umrljivosti zaradi debelosti, je poleg indeksa telesne mase, ključno merjenje obsega pasu. Obseg pasu klinično zadovoljivo opredeli t.i. visceralno debelost, ki je od vseh razdelkov maščobnega tkiva najbolj škodljiva zaradi specifičnih lastnosti visceralnega maščevja. S povečanim tveganjem za srčnožilna obolenja so značilno povezani velikost in število maščobnih celic, njihova odzivnost na lipolitični odgovor, zmožnost shranjevanja energije in presnovna ter vnetna aktivnost. Sprememba življenjskega sloga zmanjšuje telesno maso in ugodno vpliva na razporeditev maščevja z zmanjšanjem visceralnega maščevja. Kadar sprememba življenjskega sloga ni uspešna, lahko nekatera zdravila in bariatrično zdravljenje ugodno vplivajo na zmanjšanje telesne mase in razporeditev telesne sestave.

KLJUČNE BESEDE:

debelost, visceralna debelost, obseg pasu, adipociti, sprememba življenjskega sloga

ABSTRACT

Obesity is linked to increased morbidity and mortality. In addition to body mass index measuring of waist circumference is essential for the identification of individuals who are at high risk for metabolic and cardiovascular diseases that are leading causes of mortality in this population. Waist circumference is an appropriate clinical assessment of most harmful visceral adiposity. Characteristics of visceral adipose tissue such as adipocyte size and number, lipolytic responsiveness, lipid storage capacity and inflammatory cytokine production are significant correlates and determinants of the increased cardiometabolic risk. Lifestyle intervention leading to weight loss generally induce preferential mobilization of visceral fat. Some pharmacological interventions and bariatric surgery have been shown to reduce body weight and favorably modulate body fat distribution.

KEYWORDS:

obesity, visceral adiposity, waist circumference, adipocytes, lifestyle intervention



ALI STE VEDELI?

- Da je bilo leta 2000 globalno prvič število podhranjenega prebivalstva enako številu prekomerno prehranjenega prebivalstva.

20 boleznimi in skrajšano življenjsko dobo (1-6). Od leta 1980 do 2014 se je pojavnost debelosti v svetu podvojila. Leta 2014 je imelo po podatkih Svetovne Zdravstvene Organizacije (SZO) 1.9 milijarde odraslih indeks telesne mase (ITM) $>25 \text{ kg/m}^2$, od teh je bilo 600 milijonov debelih z $\text{ITM} > 30 \text{ kg/m}^2$. V Sloveniji je bilo leta 2013 po podatkih Inštituta za varovanje zdravja (IVZ) čezmerno težkih 37,2%, debelih z $\text{ITM} > 30 \text{ kg/m}^2$ pa 17,2% odraslih. Med debelimi pri nas prevladujejo moški. Več debelosti je v nižjih družbenih slojih. Najbolj razširjena je debelost v severovzhodni in jugovzhodni Sloveniji. Zaradi bolezni obtočil, ki so vodilni vzrok umrljivosti zaradi debelosti, je v Sloveniji leta 2012 umrlo 7570 ljudi (7). Ukrepi za zamejitev epidemije debelosti in zgodnje prepoznavanje ogroženosti za bolezni povezane z debelostjo so ključnega pomena pri ohranjanju zdravja prebivalstva.

2 OPREDELITEV OGROŽENOSTI ZA SPREMLJAJOČE BOLEZNI ZARADI DEBELOSTI

Ogroženost za spremljajoče bolezni je odvisna od količine maščevja v telesu, predvsem pa od razporeditve maščevja po telesu in od ektopičnega kopičenja maščevja znotraj notranjih organov.

Preglednica 1: Opredelitev ogroženosti za spremljajoče bolezni glede na z indeks telesne mase (ITM)

Table 1: Health risk classification according to body mass index (BMI)

Klasifikacija	ITM	Ogroženost za spremljajoče bolezni
podhranjenost	<18.5	povečana
Normalna ->zdrava« teža	18.5–25	majhna
čezmerna teža	25–29.9	povečana
debelost I. stopnje (blaga)	30–34,9	visoka
debelost II. stopnje (zmerna)	35–39.9	Zelo visoka
debelost III. stopnje (huda)	>40	Izjemno visoka

2.1 KOLIČINA MAŠČEVJA V TELESU KOT DEJAVNIK TVEGANJA ZA POVEČANO OBOLEVNOST ZARADI DEBELOSTI

Količine maščobnega tkiva v telesu klinično zadovoljivo opredelimo z **indeksom telesne mase** (ITM = telesna teža v kg/ (telesna višina)² v metrih). Z ITM lahko opredelimo tudi ogroženost za spremljajoče bolezni (Preglednica 1).

Ena od ključnih pomanjkljivosti opredelitve ogroženosti za spremljajoče bolezni glede na ITM je, da ne razlikuje med t.i. **metabolično zdravimi debelimi osebami (angl. metabolically healthy obese, MHO)** in **metabolično ne-zdravimi osebami s še normalno telesno maso (angl. metabolically obese, normal-weight, MONW)**. Slednja skupina je posebej problematična, ker gre za osebe z normalnim ITM, ki kot taki pogosto izpadejo iz presejalnih programov, čeprav imajo lahko povečano ogroženost za metabolične zaplete. Visoka prevalenca metaboličnih nenormalnosti v tej skupini pomeni, da bi morali biti ti posamezniki vključeni v preventivne oziroma terapevtske programe kljub še normalni telesni masi. Avtorji, ki so raziskovali ta pojav pri ženskah, so pogosto ugotovili povečan obseg pasu (8). Kljub normalnemu ITM so pri metabolično debelih ženskah z normalno telesno maso ugotovili višji odstotek maščevja, nižjo pusto telesno maso, manjšo po-

ALI STE VEDELI?

- Da imajo presnovne zaplete lahko tudi ljudje z normalnim ITM.

rabo energije med telesno aktivnostjo in višji nivo holesterola (9).

Na nasprotni strani imajo metabolično zdrave, a debele osebe (MHO) kljub prekomerni telesni masi ugoden metabolični profil, dobro občutljivost na delovanje insulina, normalen lipidogram, hepatogram, hormonski, imunski ter vnetni profil in nimajo arterijske hipertenzije (10). Kot model proučevanja MHO so služili sumo borci. Vsi mehanizmi, ki bi razložili ta pojav še niso znani, verjetno pa gre za razlike med nalaganjem visceralnega maščevja, porodno težo, velikostjo in funkcionalnostjo adipocitov in razlike v genski ekspresiji pri diferenciaciji adipocitov. V prihodnosti bo razumevanje tega procesa zelo pomembno, saj bo omogočilo uvedbo preventivnih ukrepov, ki bodo debele ljudi ščitili pred razvojem metaboličnih motenj (10).

2.2 RAZPOREDITEV MAŠČEVJA KOT DEJAVNIK TVEGANJA ZA POVEČANO OBOLEVNOST ZARADI DEBELOSTI

Že nekaj časa je znano, da je pri opredeljevanju metabolične ogroženosti razporeditev maščevja bolj ključna od ITM. Škodljiva je predvsem visceralna maščoba. Klinično najbolj uporaben kazalec, ki nam pove ali ima bolnik povečano količino visceralnega maščevja je **obseg pasu**. Kadar je obseg pasu pri moških >94 cm, pri ženskah pa > 80 cm govorimo o visceralni debelosti, s katero je povezana zvečana ogroženost za spremljajoče bolezni (Preglednica 2).

V zadnjem času je poleg visceralnega maščevja kot neodvisni dejavnik presnovnega tveganja prepoznano tudi **ektopično kopičenje maščevja v posameznih notranjih organih**, in sicer jetrih, mišicah, trebušni slinavki, srcu in ledvicah (3, 6).

Preglednica 2: Obseg pasu (OP) kot kazalec ogroženosti za spremljajoče bolezni
Table 2: Waist circumference (WC) as an indicator for health risk

OP* – moški	OP* – ženske
>94 cm – zvečana ogroženost	>80 cm – zvečana ogroženost
>102 cm – močno zvečana ogroženost	>88 cm – močno zvečana ogroženost

* Po smernicah SZO se meritev obsega pasu opravi s šiviljskim metrom na polovici razdalje med spodnjim robom rebrnega loka ter najvišjo točko medenice (crista iliaca), med tem ko preiskovanec ne npenja trebušnih mišic in normalno diha. Po smernicah NIH pa se obseg pasu meri tik nad cristo iliaco in vzporedno s podlago.

3 HETEROGENOST MAŠČOBNEGA TKIVA

Osrednje celice, ki sestavljajo maščobno tkivo, so maščobne celice - adipociti. Pomembno vlogo v maščevju imajo tudi makrofagi, prekursorji adipocitov in endotelijske celice.

3.1 VRSTE MAŠČOBNEGA TKIVA

Razlikujemo med **belim** in **rjavim** maščobnim tkivom. Belo in rjavo maščevje se med seboj razlikujeta po funkciji in lokalizaciji. Nahajata se v različnih maščobnih razdelkih, lahko pa sta prisotna tudi znotraj enega razdelka (1, 11, 12). **Belo** maščevje predstavlja največjo zalogo energije, kjer se trigliceridi v obdobju stradanja pretvorijo v maščobne kisline. Hkrati je belo maščevje največji endokrini organ. Izloča številne proteine, ki imajo pomembno fiziološko oziroma patofiziološko vlogo. Ocenjujejo, da se v maščobnem tkivu tvori preko 100 faktorjev, ki delujejo avtokrino, parakrino in endokrino. Vloga mnogih še ni raziskana. Njihova sinteza ne poteka samo v adipocitih, ampak tudi v makrofagih, v prekursorjih adipocitov in v endotelijskih celicah (13, 14). **Rjavo** maščevje je ključno za uravnavanje termogeneze, ki je nadzorovana z vnosom hrane, izpostavljenostjo mrazu, simpatičnim živčevjem in hormonom irisinom, ki se sprošča iz mišic.

3.2 RAZPOREDITEV MAŠČOBNEGA TKIVA

Belo maščevje se nahaja:

- A) v podkožnem **subkutanem razdelku**, ki ga delimo na povrhnje in globoko maščobno tkivo ter
- B) v **notranjem maščobnem razdelku**, ki se deli na **intraatorakalno** (perkardialno) in **visceralno** (trebušno) tkivo. **Visceralno** maščevje se deli na **intraperitonealno** (omentalno in mezenterialno) in **ekstraperitonealno** (pre in retroperitonealno).



Rjavo maščevje se nahaja ob arterijah (aorta, karotide, koronarke), v vratu, interskapularno in supraklavikularno, aksilarno, v abdominalni steni, ingvinalni kotanji in mišicah.

3.3 BIOLOGIJA MAŠČOBNEGA TKIVA

Maščobno tkivo ima dve pomembni zmožnosti: 1) **plastičnost** in 2) **širjenje**. Zaradi plastičnosti se belo maščobno tkivo lahko pretvori v rjavo maščevje in obratno (15, 16). Ob dolgotrajnejši izpostavljenosti mrazu se nekaj belega maščevja pretvori v rjavega zaradi potrebe po povečani termogenezi, v obesogenem okolju pa se nekaj rjavega maščevja spremeni v belo maščevje zaradi povečane potrebe po shranjevanju maščobnih zalog (16). Poleg plastičnosti ima belo maščobno tkivo tudi sposobnost širjenja. Širjenje maščobnega tkiva je možno s **hipertrofijo** ali pa s **hiperplazijo** adipocitov. Visceralno maščevje se širi predvsem s hipertrofijo, subkutano maščevje pa z hiperplazijo. Hipertrofija vodi v disfunkcijo adipocitov, ki je povezana s presnovno neugodnimi učinki. Ko debelost napreduje, hipertrofija adipocitov v visceralnem maščevju doseže plato. Veliki adipociti nato signalizirajo, da se morajo pre-adipociti diferencirati v adipocite, tako da pride tudi v tem visceralnem razdelku do hiperplazije maščevja. Ko je kapaciteta širjenja maščevja v podkožnem in visceralnem razdelku zapolnjena, se maščoba **prelije na ektopična mesta** izven maščobnega tkiva v notranje organe (1, 17).

3.4 MORFOLOGIJA ADIPOCITOV

Število in velikost adipocitov v posameznih razdelkih sta odvisna od **ITM, spola in lokalizacije**.

S povečevanjem ITM se načeloma v vseh razdelkih velikost adipocitov povečuje. Pri ekstremni debelosti, ko povečevanje adipocitov doseže plato, se sproži adipogeneza, tako da se prične večati tudi število adipocitov. Z naraščanjem telesne teže, se tako dogaja hipertrofija in hiperplazija, pri čemer se pri odraslih dogaja predvsem hipertrofija, pri otrocih pa hiperplazija. Če je otrok debel v starosti pet do deset let, se bo debelost razvijala v odraslo obdobje kot progresivna debelost s povečanim številom maščobnih celic, ki jo je zelo težko zdraviti.

Na število maščobnih celic zelo vpliva tudi spol in lokalizacija. Pri debelih ženskah je število adipocitov v subkutanem razdelku v spodnjem delu telesa večje kot število adipocitov pri normalno težkih ženskah, pri moških pa število adipocitov v subkutanem razdelku v spodnjem delu telesa ni odvisno od ITM (18). Med pridobivanjem telesne teže, se maščobne celice pri ženskah torej namnožujejo s hiperplazijo, pri moških pa z hipertrofijo. Subkutani maščobni

razdelek v spodnjem delu telesa pri ženskah je zato večji kot pri moških pri vsaki stopnji debelosti. Po drugi strani imajo moški v primerjavi z ženskami večje število v visceralnem razdelku.

Tudi velikost adipocitov je odvisna od spola, lokalizacije in ITM. Pri ženskah so visceralni adipociti 20 do 30% manjši kot subkutani. Po menopavzi se visceralni adipociti pri ženskah povečajo. Pri moških je velikost adipocitov v subkutanem in visceralnem razdelku podobna. V primerjavi z ženskami imajo moški pri enaki stopnji debelosti večje visceralne adipocite (18).

3.5 FUNKCIONALOST ADIPOCITOV

Različne vrste adipocitov se med seboj razlikujejo v svoji presnovni aktivnosti. Najbolj presnovno aktivno je visceralno maščevje, ki sprošča veliko prostih maščobnih kislin (PMK), adipocitokinov ter drugih vnetnih dejavnikov. V maščevju se vrši tudi encimska aktivnost. Presnovna aktivnost poteka v adipocitih in tudi v drugih celicah maščobnega tkiva (13, 14).

Leptin

Eden bolj raziskanih proteinov, ki se sintetizira v adipocitih, je leptin. Njegova koncentracija v krvi je sorazmerna masi maščobnega tkiva (19) in se bistveno poviša po hranjenju in upade ob stradanju (20). Leptin ima več bioloških vlog (vpliva na reprodukcijo, mineralno kostno gostoto in na imunski sistem), vendar je predvsem pomemben pri uravnavanju apetita. Veže se namreč na leptinske receptorje v arkuatnem jedru hipotalamusa in s tem zavira apetit ter spodbuja porabo energije, zato se imenuje tudi anoreksin (19). Koncentracija leptina v serumu eksponentno narašča z višanjem mase maščobnega tkiva. Kljub temu pri debelih ne pride do zavore apetita, kar kaže na rezistenco na leptin (21).

Rezistin in adiponektin

V adipocitih nastajata tudi rezistin in adiponektin. Prvega povezujejo z nastankom motene tolerance za glukozo, saj njegove visoke koncentracije sovpadajo s povišanjem insulinske rezistence. Zato nekateri menijo, da je eden od faktorjev, ki povezuje debelost z insulinsko rezistenco in z diabetesom (22). Za razliko od rezistina, je koncentracija adiponektina pri debelosti in insulinski rezistenci znižana. Ob izgubi teže in zmanjšanju insulinske rezistence njegova koncentracija naraste (23, 24).

Aromataza

Encim aromataza, ki deluje v maščevju, omogoča pretvorbo androstendiona v estron, ki je najpomembnejši estrogen pri pomenopavzalnih ženskah (14).

Citokini

V adipocitih se tvorijo citokini, npr. tumor nekrotizirajoči faktor alfa (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) in monocitni kemoatraktantni protein-1 (MCP-1). Za TNF- α predvidevajo, da deluje predvsem parakrino (13), medtem ko ima IL-6 tudi pomemben sistemski vpliv. Njegove visoke koncentracije so povezane z višjimi vrednostmi glukoze na tešče, kar je lahko posledica povišanega izločanja glukagona ali slabše občutljivosti tkiv na insulin ali obojega (25). Zaradi monocitnega kemoatraktantnega proteina 1 (MCP-1) maščobno tkivo infiltrirajo makrofagi in druge imunske celice, s čimer se vzpostavi kronično vnetje, ki je ena glavnih komponent z debelostjo povezane insulinske rezistence. Citokini, ki se tvorijo v vnetnih celicah maščobnega tkiva, namreč povzročajo insulinsko rezistenco v mišicah, jetrih in v drugih tkivih. Delecija insulinskega receptorja v monocitih, makrofagih in nevtrofilnih granulocitih povzroči zmanjšan prehod makrofagov v maščobno tkivo (26). Nekateri menijo, da do infiltracije maščobnega tkiva z vnetnimi celicami ne pride samo zaradi kemoatraktantov za monocite, ki se tvorijo v adipocitih, ampak tudi zaradi hipoksije maščobnega tkiva in posledične nekroze adipocitov (27).

Najmočnejši signal za uravnavanje lipolize v maščobnem tkivu so kateholamini (28, 29). Različne vrste adipocitov se med seboj precej razlikujejo v občutljivosti in po številu adrenergičnih receptorjev za s kateholamini spodbujeno lipolizo in za insulinske antilipolitične učinke. Adipociti v femoralnih in glutealnih maščobnih razdelkih imajo manjši lipolitični odgovor na kateholamine kot abdominalni adipociti., (30).

Pri ljudeh z obilo visceralne maščobe se zaradi njene pomembne presnovne aktivnosti razvije skupek kliničnih in presnovnih znakov, ki jih imenujemo metabolični sindrom.

4 POVEZAVA MED VISCERALNIM MAŠČEVJEM IN METABOLIČNIM SINDROMOM

4.1 METABOLIČNI SINDROM: OPREDELITEV

Metabolični sindrom je skupek povezanih kliničnih in presnovnih dejavnikov tveganja, ki pomembno povečujejo tveganje za sladkorno bolezen in srčno-žilne bolezni in umrljivost. Metabolične motnje, ki so značilne za metabolični sindrom se pojavljajo skupaj bolj pogosto kot ločeno in

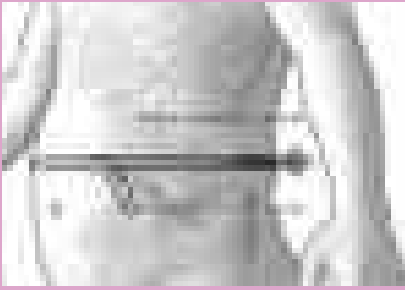
zajemajo visceralno debelost, moteno presnovo glukoze, povišan krvni pritisk ter aterogeno dislipidemijo (31, 32). Posamezniki z metaboličnim sindromom imajo v primerjavi s tistimi brez tega sindroma petkrat večje tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 in dvakrat večje tveganje za razvoj srčno-žilnih bolezni v 5 do 10 letih (31). Metabolični sindrom je značilno povezan s povečanim tveganjem za srčno-žilne bolezni ter pomeni dvakrat večjo srčno-žilno umrljivost, povečano tveganje za miokardni infarkt in možgansko kap ter eninpolkrat povečano umrljivost zaradi vseh vzrokov. Tudi bolniki, ki imajo metabolični sindrom, a nimajo sladkorne bolezni, ohranijo visoko tveganje za prej omenjene bolezni.

Definicije metaboličnega sindroma so različne, povzeli smo jih v Framacevtskem vestniku leta 2014 (33). V našem okolju največkrat uporabljamo definicijo International Diabetes Federation (IDF) (Preglednica 3). Konceptualno je ta definicija oprta na kriterije NCEP/ATP III zaradi njihove klinične uporabnosti in preprostosti. Zaradi značilne povezanosti med visceralno debelostjo in insulinsko rezistenco so menili, da je visceralna debelost, nujen pogoj za definicijo metaboličnega sindroma, drugi dokazi insulinske rezistence pa niso potrebni. Poleg tega sta potrebna še dva od naslednjih dejavnikov:

4.2 POVEZAVA MED VISCERALNIM MAŠČEVJEM IN INSULINSKO REZISTENCO, MOTENO TOLERANCO ZA GLUKOZO IN SLADKORNO BOLEZENIJO TIPA 2

Motena signalizacija insulina je glavna pri razvoju metaboličnega sindroma in posredno vpliva na razvoj srčno-žilnih bolezni preko nenormalnega metabolizma glukoze in lipidov, preko hipertenzije in preko kroničnega vnetnega stanja. Poleg tega insulin tudi direktno vpliva na žilni endotelij in na makrofage v aterosklerotičih plakih in tako pospeši procese ateroskleroze (35). Delovanje insulina se začne z aktivacijo receptorja, ki spada v skupino tirozinskih kinaz. Po vezavi pride do fosforilacije insulinskega receptorskega substrata (IRS), kar omogoča vezavo fosfoinozitol 3-kinaze (PI3K). Ta aktivira Akt kinazo, ki lahko fosforilizira proteine, ki regulirajo sintezo lipidov, glikogena in proteinov (36). Glavni namen vezave insulina na receptorje je translokacija glukozne transporterja tipa 4 GLUT4 iz intracelularnih veziklov na površino celice, predvsem v maščobnem tkivu, skeletnih mišicah in v srčni mišici (37, 38). Po vezavi insulina se lahko aktivira tudi signalna pot preko z mitogenom akti-

Preglednica 3: Definicija metaboličnega sindroma po kriterijih International Diabetes Federation (34).
Table 3: Definition of metabolic syndrome according to International Diabetes Federation criteria (34).

Definicija metaboličnega sindroma po konsenzu IDF		
dejavnik tveganja	kriterij	referenca
glavni kriterij:		
abdominalna debelost 	obseg pasu (kriterij za Evropejce)	moški (M) ≥ 94 cm ženske (Ž) ≥ 80 cm
dodatni kriteriji:		
aterogena dislipidemija	trigliceridi	$\geq 1,7$ mmol/L ali specifično zdravljenje
	HDL holesterol	M $< 1,03$ mmol/LŽ $< 1,29$ mmol/L ali specifično zdravljenje
arterijska hipertenzija	krvni pritisk	sistolčni ≥ 130 mmHg ali diastolični ≥ 85 mmHg ali zdravljena art. hipertenzija
motena toleranca za glukozo	nivo glukoze v krvi na tešče	$\geq 5,6$ mmol/L, motena toleranca za glukozo ali predhodna diagnoza sladkorne bolezni tipa 2

virane protein (MAP)-kinaze. Ta kaskadna pot običajno ne posreduje metaboličnih učinkov insulina (torej ne prispeva bistveno k insulinsko-spodbujeni translokaciji GLUT4), ampak predvsem njegove mitogene in rastne učinke (39).

Insulinska rezistenca pri debelosti in sladkorni bolezni tipa 2 se kaže kot znižan z insulinom-spodbujen transport in metabolizem glukoze v adipocitih in skeletnih mišicah in kot motena zavora izplavljanja glukoze iz jeter (40). Na molekularnem nivoju se insulinska rezistenca kaže kot moteno signaliziranje kar povzroči znižanje translokacije glukoznega transporterja GLUT4 na plazemsko membrano in moten z glukozo spodbujen transport v celico (41).

Nivo glukoze po obroku je odvisen od z insulinom-spodbujenega privzema glukoze v perifernih tkivih in od zavore

endogene tvorbe glukoze. Zavora endogene tvorbe glukoze v jetrih je pomemben mehanizem za vzdrževanje normalne tolerance za glukozo. Insulinska rezistenca v hepatocitih je namreč glavni razlog za hiperglikemijo na tešče pri metaboličnem sindromu (41). V normalnih pogojih insulin zavre 85% endogene produkcije glukoze z zavoro glikogenolize preko sprememb v protein fosfatnem kompleksu (42, 43). Direktna zavora glukoneogeneze poteka preko inhibicije fosfoenolpiruvatne karboksilaze (44, 45).

Insulin zavira endogeno produkcijo glukoze tudi preko perifernih tkiv. Zavira sekrecijo glukagona iz alfa celic trebušne slinavke preko parakrinih in sistemskih učinkov. Nizka koncentracija glukagona zavira glikogenolizo in glukoneogenezo (46). Drugi pomemben učinek insulina na periferna tkiva je zavora lipolize in tvorbe prostih maščobnih kislin,

ki stimulirajo glukoneogenezo (47, 48). Pri insulinski rezistenci insulin ne more zavirati sekrecije glukagona iz alfa celic trebušne slinavke, prav tako ne more zavirati lipolize v maščobnem tkivu, kar pospešuje glukoneogenezo (49). Debelost je povezana s povišano aktivnostjo simpatičnega živčnega sistema v bazalnih pogojih, kar spodbuja glukoneogenezo in lipolizo preko simpatičnih živčnih vlaken jetrih in maščobnem tkivu (50, 51).

Zaradi insulinske rezistence beta celice trebušne slinavke pričnejo kompenzatorno izločati večje količine insulina. Postopno pride do popuščanja v delovanju in do propadanja beta celic, kar vodi v razvoj motene tolerance za glukozo in sladkorne bolezni tipa 2.

4.3 POVEZAVA MED VISCERALNIM MAŠČEVJEM IN ATEROGENO DISLIPIDEMIO

Za dislipidemijo pri metaboličnem sindromu in sladkorni bolezni tipa 2 je značilna povišana koncentracija prostih maščobnih kislin in trigliceridov, povišana plazemska koncentracija LDL in majhnih gostih LDL ter nizka koncentracija HDL. Insulin preko delovanja na hepatocite uravnava koncentracijo lipidov v krvi. Pri insulinski rezistenci oz. hiperinsulinemiji je to uravnavanje moteno na več načinov. V adipocitih insulin zavira lipolizo. Ker je ob insulinski rezistenci ta zavora zmanjšana, je lipolize več in s tem več prostih maščobnih kislin. Te so dober substrat za sintezo trigliceridov v jetrih (52). Insulinska rezistenca v hepatocitih zniža tudi število LDL receptorjev (LDLR), zato se manj LDL in VLDL lipoproteinov odstrani iz obtoka (53). Manjše število insulinskih receptorjev v hepatocitih poviša izločanje apolipoproteina B, ki je glavni apolipoprotein v LDL in VLDL lipoproteinih (53). V LDL frakciji pa se kopičijo majhni gosti LDL delčki, ki se v žilni steni hitro oksidirajo in **pospešujejo nastanek ateroskleroze**. Preko holesterol-ester transportnega proteina (CETP) pride do izmenjave trigliceridov in holesterolnih estrov med VLDL in HDL. Tako nastanejo s trigliceridi bogati HDL in s holesterolnimi estri bogati VLDL. S trigliceridi bogati HDL so dober substrat za hepatično lipazo, ki hidrolizira trigliceride. Nastanejo majhni HDL lipoproteini, ki se lahko filtrirajo v glomerulih, zaradi česar se hitro odstranijo iz obtoka (54, 55). K nizki koncentraciji HDL prispeva tudi zmanjšana sinteza apoA, ki je posledica insulinske rezistence (56). Lipidno motnjo z zmanjšanimi vrednostmi HDL holesterola, povečanimi trigliceridi in lahko še normalno koncentracijo LDL holesterola s frakcijo majhnih gostih LDL delčkov, imenujemo **aterogena dislipi-**

demija. Proaterogeno delujejo tudi številne (adipo)citokine, ki povzročajo in vzdržujejo kronično tleče vnetje.

4.4 POVEZAVA MED VISCERALNIM MAŠČEVJEM IN HIPERTENZIJO

Razlog nastanka arterijske hipertenzije v sklopu metaboličnega sindroma še ni dokončno znan. Nekateri menijo, da hiperglikemija in hiperinsulinemija, visok nivo proinsulina, leptina in amilina aktivirajo sistem renin-angiotenzin-aldosteron s povečano ekspresijo angiotenzinogena, angiotenzina II in receptorja za angiotenzin 1 (57). Insulinska rezistenca, hiperinsulinemija in leptin vodijo v povišano aktivacijo simpatičnega živčnega sistema. Posledično naj bi prišlo do vazokonstrikcije renalnih žil, povečane glomerulne filtracije, povišane reabsorpcije natrija v ledvicah in povišanega sproščanja renina (51).

4.5 POVEZAVA MED VISCERALNIM MAŠČEVJEM IN PROKOAGULOBILNIM STANJEM

Pri debelosti in metaboličnem sindromu je kot pri drugih kroničnih vnetnih stanjih povišan nivo inhibitorja 1 za plasminogeni aktivator (PAI-1). Čeprav običajno nastaja v hepatocitih, trombocitih, gladkomišičnih celicah in v endoteliju, se ob debelosti poviša njegova sinteza tudi v adipoznem tkivu (58). Debelost je povezana tudi s povišanim nivojem tkivnega faktorja, fibrinogena, von Willebrandovega faktorja in faktorja VII. Citokini, ki se tvorijo v maščobnem tkivu povzročijo aktivacijo endotelija, sproščanje prostaglandinov in tvorbo strdkov (59). Torej debelost po eni strani povzroči povišano sintezo faktorjev koagulacije in povzroča aktivacijo trombocitov ter po drugi strani zavira fibrinolizo s povišanim nivojem inhibitorja aktivacije plazminogena. Vse to vodi v prokoagulabilno stanje in poveča verjetnost za nastanek strdkov na aterosklerotičnih plakih (60).

4.6 POVEZAVA MED VISCERALNIM MAŠČEVJEM IN KRONIČNIM STRESOM

Kronični stres pri posameznikih z genetsko predispozicijo vodi do porasta visceralnega maščevja, kar nastane kot posledica kroničnega hiperkortizolizma, nizkega nivoja rastnega hormona in hipogonadizma (61). Glukokortikoidi povišajo aktivnost encima odgovornega za sintezo maščobnih kislin in povišajo izločanje lipoproteinov (62), pospešujejo glukoneogenezo (63) ter diferenciacijo preadipocitov v adi-



pocite (64). Ugotovljena je bila dobra povezava med nivojem plazemskega kortizola, metaboliti kortizola v urinu in izraženostjo metaboličnega sindroma (65). Očistek kortizola je pomembno sovpadal s računalniško tomografijo opredeljeno količino visceralnega maščevja (66).

5 BOLEZNI POVEZANE Z DEBELOSTJO

ALI STE VEDELI?

- Da je debelost bolezen in da SZO z debelostjo povezuje tudi vsaj 20 spremljajočih bolezni.

Bolezni povezane z debelostjo ločimo na **presnovne in nepresnovne**. Kadar se maščevje nalaga bolj subkutano, se pogosteje pojavljajo obolenja, ki so posledica mehanskih obremenitev: osteoartritis, varice, edemi, celulitis. Visceralna debelost je povezana s presnovnimi zapleti, ki so s posledičnimi **srčnožilnimi obolenji vodilni vzrok umrljivosti zaradi debelosti**: sladkorna bolezen tip 2, aterogena dislipidemija, arterijska hipertenzija, zamaščena jetra (nealkoholna hepatosteatoza in hepatitis, ki vodi v cirozo), obstruktivne motnje dihanja v spanju, srčno popuščanje, koronarna srčna bolezen. Z debelostjo so povezani tudi žolčni kamni, neplodnost, putika, depresija, motnje hranjenja. Visceralna debelost vedno bolj povezujejo tudi z tumorogenezo in z povečanim tveganjem za **rakava obolenja** (67).

6 PRIJEMALIŠČA ZDRAVLJENJA VISCERALNE DEBELOSTI KOT PRIJEMALIŠČA ZDRAVLJENJA METABOLIČNEGA SINDROMA

Prijemališče zdravljenja metaboličnega **sindroma in z njim povezane povečane obolevnosti in umrljivosti je zdravljenje debelosti**. Princip zdravljenja debelosti je enostaven. Potrebno je doseči **negativno energetsko bilanco** v prvi fazi redukcije telesne teže in **ničelno energetsko bilanco** v fazi vzdrževanja dosežene ciljne telesne teže. Manj enostaven je pristop za doseg tega cilja, pri čemer je vzdrževanje dosežene telesne teže še zahtevnejše kot faza redukcije.

6.1. SPREMEMBA ŽIVJENSKEGA SLOGA

Prvi korak pri zdravljenju debelosti je **faza prepoznavanja**, ko bolnik objektivno oceni svoje stanje. Nato je ključna **motivacija z ozaveščanjem** in z individualno poglobitvijo v bolnikovo zdravstveno in psihosocialno stanje. Bolnik se mora za hujšanje **odločiti sam**. Sledi načrtovanje in **zastavljanje realnih – dosegljivih ciljev**, npr. izguba 5–10 % izhodne teže. Dokazano je, da se že s takšno redukcijo zmanjša pojavnost sladkorne bolezni tipa 2 pri debelih ljudeh z moteno toleranco za glukozo ali brez nje (68).

Ključna je **sprememba življenjskega sloga**. **Nefarmakološki ukrepi so podrobneje opisani v samostojnem prispevku**

ALI STE VEDELI?

- Da je farmakološko in kirurško zdravljenje debelosti samo dodatek k spremembi življenjskega sloga in ne nadomestilo za spremembo življenjskega sloga.

6.2 ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Zdravljenje debelosti z zdravili je indicirano, kadar je ITM $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ ali $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ in so hkrati prisotne spremljajoče bolezni. Njihova učinkovitost je različna, večinoma v primerjavi s placebom pripomorejo k približno 5% dodatni izgubi telesne teže. Razdelimo jih na zdravila, ki **a) vplivajo na apetit** in na zdravila, ki **b) zmanjšajo absorpcijo maščob**. Pri nas novejši **blokatorji apetita** zaenkrat še niso registrirani. Na voljo imamo le zdravilo **orlistat**, ki je zaviralec lipaze in zavira absorpcijo maščob v črevesu, ki se nato izločijo z blatom. Zdravilo se jemlje trikrat dnevno pred obroki. Če se bolniki ne držijo navodil o zmanjšanju deleža maščob v prehrani, imajo prebavne motnje.

Pričakujemo, da bo za zdravljenje debelosti tudi pri nas kmalu na voljo dolgodelujoč analog GLP-1 (glucagon-like peptid-1) **liraglutid** v odmerku 3 mg, ki se v nižjih odmerkih že uspešno uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. Gre za t.i. mimetika inkretinov, ki posnemajo glukoregulatorno in metabolno delovanje inkretinov. Inkretini so polipetidni hormoni, ki se izločajo iz endokrinih celic gastrointestinalnega trakta in vplivajo na več kot 70 odstotkov celotne sekrecije insulina iz trebušne slinavke ob obroku hrane (inkretinski učinek). Ta učinek je pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 močno oslavljen, kar pomembno prispeva k postprandialni glikemiji. Glavna predstavnika in-

kretinov sta GLP-1 in GIP (glucose-dependent insulinotropic polipeptid). GLP-1 spodbuja od glukoze odvisno izločanje insulina iz trebušne slinavke in močno zavira izločanja glukagona. To skupaj vpliva na inhibicijo glukoneogeneze v jetrih in posledično ugodno vpliva na regulacijo glikemije. Dodatno GLP-1 zmanjša črevesno motilnost, praznjenje želodca in spodbuja sitost, slednje najverjetneje preko učinka na GLP-1 receptorje v možganih. Zdravljenje z analogi GLP-1 zato zmanjšuje lakoto in zmanjšuje dodaten energijski vnos, kar vodi v znižanje telesne mase. V dvojno slepi s placebom kontrolirani raziskavi prekomerno prehranjenih bolnikov brez sladkorne bolezni tipa 2 je liraglutid v odmerku 3,0 mg v 20 tednih zmanjšal telesno težo za 7,2 kg, kar je bilo statistično pomembno več kot placebo (2,8 kg) in orlistat (4,1 kg) (69). Dipeptidil peptidaza-4 je encim, ki razgrajuje GLP-1. DPP-4 zaviralci so zdravila, ki zavrejo delovanje DPP-4 in povečajo koncentracijo GLP-1. Za znižanje telesne teže nimajo velikega potenciala, je bilo pa na nekaterih živalskih modelih pokazano, da lahko po zaključenem zdravljenju podaljšajo učinek delovanja GLP-1 agonistov na telesno težo (70).

6.3 KIRURŠKO ZDRAVLJENJE

Če bolniku z morbidno debelostjo ali debelostjo (ITM večjim kot 35 kg/m²) in spremljajočimi boleznimi kljub številnim poskusom ne uspe shujšati, je indiciran kirurški poseg, s katerim se zmanjša volumen želodca ali površina ozkega črevesa (s premostitveno operacijo).

O možnosti bariatričnega kirurškega posega razmislimo pri debelosti z ITM > 40 kg/m², ali z ITM > 35 kg/m² s spremljajočimi boleznimi. Vključitev kirurških posegov v zdravljenje še posebno vrednotimo pri tistih osebah, ki imajo močno povečano tveganje za zaplete debelosti ali sladkorne bolezni oziroma so ob tem dejavniki tveganja za srčno-žilne bolezni kljub farmakoterapiji in ukrepom za izboljšanje življenjskega sloga slabo urejeni. Pri teh osebah se o morebitnem posegu odločamo individualno.

Najpogostejša operativna posega sta želodčni obvod (ŽO) in vzdolžna resekcija želodca (VRŽ), vse večjo veljavo dobiva tudi t. i. mini obvod. Operativni posegi, ki spremenijo anatomijo zgornjih prebavil (ŽO in VRŽ) so za uspešno izgubo telesne teže in remisijo sladkorne bolezni bolj učinkoviti kot posegi, ki samo zmanjšajo prostornino želodca (npr. prilagodljiv želodčni trak (PŽT)). Biliopankreatični obvod z divertikulizacijo dvanajstnika (BODD) se uporablja redkeje, ob njem so pogostejši stranski učinki malabsorpcije (71).

Na operativni poseg je potrebno bolnika celostno pripraviti v okviru obravnave interdisciplinarnega tima. Prav tako potrebuje bolnik interdisciplinarno dolgotrajno obravnavo po posegu.

6.4 ZDRAVILA Z UGODNIMI UČINKI NA ITM ALI NA TELESNO SESTAVO, KI SE UPORABLJAJO ZA ZDRAVLJENJE OBOLENJ, KI SO POVEZANA Z DEBELOSTJO

Nekatera zdravila, ki jih uporabljamo za zdravljenje obolenj, ki so povezana z debelostjo, imajo ugoden vpliv na ITM in telesno sestavo, čeprav zaradi nezadostnih učinkov na telesno težo niso opredeljena kot zdravila za zdravljenje debelosti. Poleg že omenjenih GLP-1 analogov, ki jih v nižjih odmerkih uporabljamo v zdravljenju sladkorne bolezni, imajo ugoden učinek na telesno težo med zdravili, ki jih uporabljamo **v zdravljenju sladkorne bolezni** tudi inhibitorji natrij-glukoznega kotransporterja (*ang.* sodium-glucose cotransporter-2; SGLT2) SGLT2 zaviralci preprečijo ponovno absorpcijo glukoze iz proksimalnega tubula ledvic. S tem se izgubi 200 – 300 kalorij dnevno. V raziskavah opravljenih pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 je telesna teža s temi zdravili upadla do 3,2 kg v 24 tednih, v največji meri na račun izgube telesnega maščevja (72, 73).

Ugoden učinek na prerazporeditev telesne sestave z zmanjšanjem visceralnega maščevja so ne glede na blag porast telesne teže predvsem na račun zadrževanja vode opazovali tudi pri zdravilih iz skupine **tiazolidindionov**. V Sloveniji je bil iz te skupine v preteklosti na voljo rosiglitazon, vendar ga zaradi povečanega tveganja za umrljivost ne uporabljamo več. V tujini je iz te skupine na voljo varnejši **pioglitazon**.

Kadar gre pri odraslih za ugotovljeno **pomanjkanje ravnega hormona**, je izboljšanje telesne sestave eden izmed razlogov za **nadomeščanje s sintetičnim rastnim hormonom**. Z nadomeščanjem ravnega hormona povečamo mišično maso, zmanjšamo količino maščobnega tkiva, znižamo vrednosti celokupnega holesterola in LDL, izboljšamo delovno sposobnost, razpoloženje, kognitivne funkcije in življenjsko kakovost. Tudi **nadomestno zdravljenje s testosteronom** pri moških s **hipogonadizmom** izboljša telesno sestavo z povečanjem mišične mase in zmanjšanjem celokupnega maščevja in maščevja v trebušni votlini. Nadomeščanje ravnega hormona in testosterona pretehta dobrobiti napram tveganju samo, kadar je nadomeščanje



indicirano v sklopu zdravljenja potrjenih pomanjkanj teh hormonov. Zloraba teh hormonov zgolj v namene izboljšanja telesne sestave, kadar ne gre za sindrome pomanjkanja teh hormonov, je lahko škodljiva in jo moramo strogo odsvetovati.

7 SKLEP

Maščevje je morfološko in funkcionalno heterogeno tkivo, ki predstavlja mnogo več kot zalogo energije. Najbolj škodljivo je presnovno najbolj aktivno visceralno maščevje, ki predstavlja ključno prijemališče v zdravljenju metaboličnega sindroma in njegovih zapletov. Vsa farmakološka podpora in kirurško zdravljenje debelosti v bistvu deluje preko spodbujanja vztrajnega zdravega življenjskega sloga, ki je najpomembnejši in hkrati najtežji del terapevtske strategije. Vzrok, da nobenemu javnemu zdravstvu še ni uspelo obvladati debelosti, je konflikt interesov med politiko kapitalizma in osnovnimi pravicami posameznika. Ozaveščanje realnih fizičnih, psihičnih in socialnih potreb in dolžnosti zdravega posameznika na eni strani, ter privzganje neodzvetnosti in upora proti nenaravnemu obesogenemu okolju, ki ga podpira politika kapitalizma na drugi strani, je zato edina strateška vizija, ki bo lahko zajezila epidemijo debelosti.

8 LITERATURA

1. Tchernof A, Despres JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93(1): 359–404.
2. Vazquez G, Duval S, Jacobs DR Jr, et al. Comparison of body mass index, waist circumference, and waist/hip ratio in predicting incident diabetes: a meta-analysis. *Epidemiol Rev* 2007; 29: 115–128.
3. Fabbrini E, Sullivan S, Klein S. Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: biochemical, metabolic, and clinical implications. *Hepatology* 2010; 51(2): 679–689.
4. Kawai M, de Paula FJ, Rosen CJ. New insights into osteoporosis: the bone-fat connection. *J Intern Med* 2012; 272(4): 317–329.
5. Després JP. Body fat distribution and risk of cardiovascular disease: an update. *Circulation* 2012; 126(10): 1301–1313.
6. Guebre-Egziabher F, Alix PM, Koppe L, et al. Ectopic lipid accumulation: a potential cause for metabolic disturbances and a contributor to the alteration of kidney function. *Biochimie* 2013; 95(11): 1971–1979.
7. Statistični urad Republike Slovenije. http://www.stat.si/letopis/2012/04_12/04-13-12.htm. Dostop: 01-06-2014. (Statistični letopis Republike Slovenije 2012, Prebivalstvo, Umrli po vzroku smrti, spolu in starosti (MKB poglavja I-XIX). Dostop: 5-3-2016.)
8. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in Normal-Weight Americans. *Diabetes Care* 2004; 27: 2222–2228.
9. Conus F, Allison DB, Rabasa-Lhoret R, et al. Metabolic and Behavioral Characteristics of Metabolically Obese but Normal-Weight Women. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5013–5020.
10. Primeau V, Coderre L, Karelis AD, et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes* 2011; 35: 971–981.
11. Medina-Gómez G. Mitochondria and endocrine function of adipose tissue. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2012; 26(6): 791–804.
12. Sacks H, Symonds ME. Anatomical locations of human brown adipose tissue: functional relevance and implications in obesity and type 2 diabetes. *Diabetes* 2013; 62(6): 1783–1790.
13. Kahn BB, Flier JS. Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106(4): 473–481.
14. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21(6): 697–738.
15. Gesta S, Tseng YH, Kahn CR. Developmental origin of fat: tracking obesity to its source. *Cell* 2007; 131(2): 242–256.
16. Gil A, Olza J, Gil-Campos M, et al. Is adipose tissue metabolically different at different sites? *Int J Pediatr Obes* 2011; 6(Suppl 1): 13–20.
17. Jo J, Gavrilova O, Pack S, et al. Hypertrophy and/or hyperplasia: dynamics of adipose tissue growth. *PLoS Comput Biol* 2009; 5(3): e1000324.
18. Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 2013; 93(1): 359–404.
19. Baratta M. Leptin - from a signal of adiposity to a hormonal mediator in peripheral tissues. *Med Sci Monit* 2002; 8(12): 282–292.
20. Kolarzinski JW, Ohannesian JP, Considine RV, et al. Response of leptin to short-term and prolonged overfeeding in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81(11): 4162–4165.
21. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, et al. Serum immunoreactive - leptin concentrations in normal-weight and obese humans. *N Engl J Med* 1996; 334: 292–295.
22. Steppan CM, Bailey ST, Bhat S, et al. The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature* 2001; 409(6818): 307–312.
23. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(5): 1930–1935.
24. Yang WS, Lee WJ, Funahashi T, et al. Weight reduction increases plasma levels of an adipose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86(8): 3815–3819.
25. Tsigos C, Papanicolaou DA, Kyrou I, et al. Dose-dependent effects of recombinant human interleukin-6 on glucose regulation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(12): 4167–4170.
26. Mauer J, Chaurasia B, Plum L, et al. Myeloid cell-restricted insulin receptor deficiency protects against obesity-induced inflammation and systemic insulin resistance. *PLoS Genet* 2010; 6(5): e1000938.
27. Donath MY, Shoelson SE. Type 2 diabetes as an inflammatory disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(2): 98–107.
28. Fain JN, García-Sáinz JA. Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *J Lipid Res* 1983; 24(8): 945–966.

29. Lönnqvist F, Krief S, Strosberg AD, et al. Evidence for a functional beta 3-adrenoceptor in man. *Br J Pharmacol* 1993; 110(3): 929-936.
30. Bouchard C, Després JP, Mauriège P. Genetic and nongenetic determinants of regional fat distribution. *Endocr Rev* 1993; 14(1): 72-93.
31. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009; 120(16): 1640-1645.
32. Grundy 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(17): 2735-2752.
33. Mlekuš K, Krokter Kogoj T, Jensterle Sever M, et al. Metabolični sindrom - od patofiziologije do klinične prepoznavne = Metabolic syndrome - from pathophysiology to clinical recognition. *Farmacevtski vestnik*, 2014; 65(3): 207-220.
34. Ravnik Oblak M. Diagnoza sladkorne bolezni, prediabetesa in metaboličnega sindroma. In: Medvešček M, Mrevlje F. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2 pri odraslih osebah. *Diabetološko združenje Slovenije* 2011; 1-4.
35. Rask-Madsen C, Kahn CR. Tissue-specific insulin signaling, metabolic syndrome, and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(9): 2052-2059.
36. Sarbassov DD, Guertin DA, Ali SM, et al. Phosphorylation and regulation of Akt/PKB by the rictor-mTOR complex. *Science* 2005; 307(5712): 1098-1101.
37. Zorzano A, Sevilla L, Tomàs E, et al. Trafficking pathway of GLUT4 glucose transporters in muscle (review). *Int J Mol Med* 1998; 2(3): 263-271.
38. Saltiel AR, Kahn CR. Insulin signalling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001; 414(6865): 799-806.
39. Potenza MA, Marasciulo FL, Chieppa DM, et al. Insulin resistance in spontaneously hypertensive rats is associated with endothelial dysfunction characterized by imbalance between NO and ET-1 production. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005; 289(2): H813-822.
40. Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am* 2011; 95(5): 875-892.
41. DeFronzo RA, Tripathy D. Skeletal muscle insulin resistance is the primary defect in type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 157-163.
42. McCall RH, Wiesenthal SR, Shi ZQ, et al. Insulin acutely suppresses glucose production by both peripheral and hepatic effects in normal dogs. *Am J Physiol* 1998; 274: E346-356.
43. Newgard CB, Brady MJ, O'Doherty RM, et al. Organizing glucose disposal: emerging roles of the glycogen targeting subunits of protein phosphatase-1. *Diabetes* 2000; 49(12): 1967-1977.
44. Yeagley D, Guo S, Unterman T, et al. Gene- and activation-specific mechanisms for insulin inhibition of basal and glucocorticoid-induced insulin-like growth factor binding protein-1 and phosphoenolpyruvate carboxykinase transcription. Roles of forkhead and insulin response sequences. *J Biol Chem* 2001; 276(36): 33705-33710.
45. Michael MD, Kulkarni RN, Postic C, et al. Loss of insulin signaling in hepatocytes leads to severe insulin resistance and progressive hepatic dysfunction. *Mol Cell* 2000; 6(1): 87-97.
46. Asplin CM, Paquette TL, Palmer JP. In vivo inhibition of glucagon secretion by paracrine beta cell activity in man. *J Clin Invest* 1981; 68(1): 314-318.
47. Mlinar B, Marc J. New insights into adipose tissue dysfunction in insulin resistance. *Clin Chem Lab Med* 2011; 49 (12): 1925-35.
48. Mittelman SD, Fu YY, Rebrin K, et al. Indirect effect of insulin to suppress endogenous glucose production is dominant, even with hyperglucagonemia. *J Clin Invest* 1997; 100(12): 3121-3130.
49. Magnusson I, Rothman DL, Katz LD, et al. Increased rate of gluconeogenesis in type II diabetes mellitus. A ¹³C nuclear magnetic resonance study. *J Clin Invest* 1992; 90 (4): 1323-1327.
50. Cassaglia PA, Hermes SM, Aicher SA, et al. Insulin acts in the arcuate nucleus to increase lumbar sympathetic nerve activity and baroreflex function in rats. *J Physiol* 2011; 589: 1643-1662.
51. Lambert GW, Straznicky NE, Lambert EA, et al. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome--causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther* 2010; 126(2): 159-172.
52. Shimomura I, Matsuda M, Hammer RE, et al. Decreased IRS-2 and increased SREBP-1c lead to mixed insulin resistance and sensitivity in livers of lipodystrophic and ob/ob mice. *Mol Cell* 2000; 6(1): 77-86.
53. Biddinger SB, Hernandez-Ono A, Rask-Madsen C, et al. Hepatic insulin resistance is sufficient to produce dyslipidemia and susceptibility to atherosclerosis. *Cell Metab* 2008; 7(2): 125-134.
54. Lewis GF, Steiner G. Acute effects of insulin in the control of VLDL production in humans. Implications for the insulin-resistant state. *Diabetes Care* 1996; 19(4): 390-393.
55. Ginsberg HN, Zhang YL, Hernandez-Ono A. Regulation of plasma triglycerides in insulin resistance and diabetes. *Arch Med Res* 2005; 36(3): 232-240.
56. Mooradian AD, Haas MJ, Wong NC. Transcriptional control of apolipoprotein A-I gene expression in diabetes. *Diabetes* 2004; 53(3): 513-520.
57. Malhotra A, Kang BP, Cheung S, et al. Angiotensin II promotes glucose-induced activation of cardiac protein kinase C isozymes and phosphorylation of troponin I. *Diabetes* 2001; 50(8): 1918-1926.
58. Loskutoff DJ, Samad F. The adipocyte and hemostatic balance in obesity: studies of PAI-1. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(1): 1-6.
59. Davi G, Guagnano MT, Ciabattini G, et al. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA* 2002; 288(16): 2008-2014.
60. Berg AH, Scherer PE. Adipose tissue, inflammation, and cardiovascular disease. *Circ Res* 2005; 96(9): 939-949.
61. Charmandari E, Tsigos C, Chrousos G. Endocrinology of the stress response. *Annu Rev Physiol* 2005; 67: 259-284.
62. Wang CN, McLeod RS, Yao Z, et al. Effects of dexamethasone on the synthesis, degradation, and secretion of apolipoprotein B in cultured rat hepatocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(9): 1481-1491.
63. Argaud D, Zhang Q, Pan W, et al. Regulation of rat liver glucose-6-phosphatase gene expression in different nutritional and hormonal states: gene structure and 5'-flanking sequence. *Diabetes* 1996; 45(11): 1563-1571.
64. Hauner H, Entenmann G, Wabitsch M, et al. Promoting effect of glucocorticoids on the differentiation of human adipocyte precursor cells cultured in a chemically defined medium. *J Clin Invest* 1989; 84(5): 1663-1670.
65. Andrew R, Gale CR, Walker BR, et al. Glucocorticoid metabolism and the Metabolic Syndrome: associations in an elderly cohort. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2002; 110(6): 284-290.



66. Lottenberg SA, Giannella-Neto D, Derendorf H, et al. Effect of fat distribution on the pharmacokinetics of cortisol in obesity. *Int J Clin Pharmacol Ther* 1998; 36(9): 501-505.
67. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, et al. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proc Nutr Soc* 2012; 71(1): 181-9.
68. Pfeifer M. Debelost. In: Košnik M, et al. *Interna medicina*. [4. izd.]. Ljubljana: Littera picta: Slovensko medicinsko društvo, 2011; 764-768.
69. Astrup A, Rössner S, Van Gaal L, et al. Effects of liraglutide in the treatment of obesity: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet* 2009; 374: 1606-1616.
70. Richter B, Bandeira-Echtler E, Bergerhoff K, et al. Emerging role of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the management of type 2 diabetes. *Vasc Health and Risk Manag* 2008; 4: 753-768.
71. Pintar T, Pfeifer M, Pleskovič A. Bariatrična kirurgija. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 474-486.
72. Whaley JM, Tirmenstein M, Reilly TP, et al. Targeting the kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as a new option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Metab Syndr* 2012; 5: 135-48.
73. Bolinder J, Ljunggren Ö, Kullberg J, et al. Effects of dapagliflozin on body weight, total fat mass, and regional adipose tissue distribution in patients with type 2 diabetes mellitus with inadequate glycemic control on metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97(3): 1020-1031.