



ZBORNİK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE
TUZLANSKOG KANTONA

DESETI SIMPOZIJ:
**„DIJABETES I PRETILOST, RASPROSTRANJENOST,
PREVENCIJA I LIJEČENJE“**

Tuzla, 31.10.2023.

KOMORA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

ZBORNIK RADOVA

SA SIMPOZIJA MAGISTARA FARMACIJE TUZLANSKOG KANTONA

DESETI SIMPOZIJ: „DIJABETES I PRETILOST, RASPROSTRANJENOST, PREVENCIJA I LIJEČENJE“

God. 10, br. 10 (2023)

ISSN: 2490-2284 (Štamp. izd.)

ISSN 2303-7229 (CD-ROM)

ISSN 2566-4271 (Online)

GLAVNI I ODGOVORNI UREDNIK: Dr.sci. Softić Adaleta, red. prof. (Tuzla, BiH)

POMOĆNIK UREDNIKA: Dipl. iurist Dragan Nikić (Tuzla, BiH)

NAUČNI SAVJET:

1. Dr.sci. Ašćerić Mensura, red. prof. (Tuzla, BiH)
2. Dr.sci. Begić Lejla, prof. emeritus (Tuzla, BiH)
3. Dr.sci. Čačić Kenjeric Daniela, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
4. Dr.sci. Čatić Sead, red. prof. (Tuzla, BiH)
5. Dr.sci. Durić Kemal, red. prof. (Sarajevo, BiH)
6. Dr.sci. Đukić Mirjana, red. prof. (Beograd, Srbija)
7. Dr.sci. Jašić Midhat, prof. emeritus (Tuzla, BiH)
8. Dr.sci. Jokić Stela, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
9. Dr.sci. Salkić Nermin, red. prof. (Tuzla, BiH)
10. Dr.sci. Smajlović Aida, red. prof. (Tuzla, BiH)
11. Dr.sci. Softić Adaleta, red. prof. (Tuzla, BiH)
12. Dr.sci. Šubarić Drago, red. prof. (Osijek, Hrvatska)
13. Dr.sci. Vujić Zorica red. prof. (Beograd, Srbija)
14. Dr.sci. Zovko Končić Marijana, red. prof. (Zagreb, Hrvatska)

UREĐIVAČKI ODBOR:

1. Dr.sci. Banjari Ines, van. prof. (Osijek, Hrvatska)
2. Dr.sci. Begić Aida, mr.ph. (Tuzla, BiH)
3. Dr.sci. Flanjak Ivana, van. prof. (Osijek, Hrvatska)
4. Dr.sci. Jozinović Antun, van. prof. (Osijek, Hrvatska)
5. Dr.sci. Lončarić Ante, van. prof. (Osijek, Hrvatska)
6. Dr.sci. Nikšić Haris, van. prof. (Sarajevo, BiH)
7. Dr.sci. Pašić Fuad, van. prof. (Tuzla, BiH)
8. Dr.sci. Popović Milka, van. prof. (Novi Sad, Srbija)
9. Dr.sci. Sarić-Kundalić Broza, van. prof. (Tuzla, BiH)
10. Dr.vet.med. Sinanović Azra, (Sarajevo, BiH)
11. Dr.sci. Smajić Miralem, mr.ph. (Tuzla, BiH)
12. Dr.sci. Šabanović Marizela, dipl.ing. (Tuzla, BiH)
13. Dr.med. Šabić Dževad (Živinice, BiH)
14. Dr.sci. Šestan Indira, van. prof. (Tuzla, BiH)
15. Dr.sci. Vidović Bojana, van. prof. (Beograd, Srbija)
16. Dr.sci. Vitali Čepo Dubravka, van. prof. (Zagreb, Hrvatska)

ORGANIZACIONO-PROGRAMSKI ODBOR:

1. Mr.sci. Arapčić Melisa, mr.ph. (Tuzla, BiH)
2. Mr.ph. Bektić Nermin (Tuzla, BiH)
3. Mr.ph. Čipurković Aneda (Tuzla, BiH)
4. Mr.ph. Gazibegović Nadina (Tuzla, BiH)
5. Mr.ph. Hernla Violeta (Tuzla, BiH)
6. Mr.ph. Mišić Dženita (Tuzla, BiH)
7. Mr.ph. Moranjkić Armela (Tuzla, BiH)
8. dr.sci. Mujkić Alma, mr.ph. (Tuzla, BiH)
9. Dip.iurus. Nikić Dragan (Tuzla, BiH)
10. Mr.ph. Smajić Melisa (Tuzla, BiH)
11. Mr.ph. Šabanović Dženisa (Tuzla, BiH)
12. Mr.ph. Šabović Sabina (Tuzla, BiH)

IZDAVAČ:

ANEDA CIPURKOVIĆ
KOMORA MAGISTARA FARMACIJE
TUZLANSKOG KANTONA
Titova do br. 34, SPO lamela A/II, Tuzla

TEHNIČKA PRIPREMA I DIZAJN:

Mišić Darko, dipl. inž. inf. (Tuzla, Bosna i Hercegovina)

SADRŽAJ / CONTENTS

RIJEČ UREDNIKA	I
SAŽECI / ABSTRACTS	
<i>Beganlić Azijada</i> GOJAZNOST I DIJABETES-ZAČARANI KRUG OBESITY AND DIABETES - A VICIOUS CIRCLE	I-4
<i>Fuad Pašić</i> HIRURŠKO LIJEČENJE GOJAZNOSTI SURGICAL TREATMENT OF OBESITY.....	5-8
<i>Senada Husarić, Nadia Mujagić, Elmedina Zunda</i> SAVREMENI MEDIKAMENTOZNI PRISTUP LIJEČENJU DIJABETESA I GOJAZNOSTI MODERN MEDICINE APPROACH TO THE TREATMENT OF DIABETES AND OBESITY.....	9 - 12
<i>Nahida Srabović, Monika Rustemović Čorbić, Esmeralda Dautović, Aida Smajlović, Adaleta Softić, Alen Hatkić, Dalila Halilčević, Anida Delimehić, Jasmina Grapkić Aličić, Damir Terzić, Emina Hodžić, Arnela Šakušić Mujić, Ezaneta Merdanović, Zerina Sakić, Eldina Žunić, Mehmed Salkić, Aida Ždralić</i> DIJABETOGENI EFEKTI ATORAVASTATINA I ROSUVASTATINA U PACIJENATA SA KARDIOVASKULARNIM OBOLJENJIMA DIABETOGENIC EFFECTS OF ATORAVASTATIN AND ROSUVASTATIN IN PATIENTS WITH CARDIO VASCULAR DISEASES.....	12 – 16
STRUČNI RADOVI/ PROFESSIONAL PAPERS	
<i>Enisa Ahmetović, Azra Suljić, Edisa Ahmetović</i> UČESTALOST PRIMJENE ALFA-LIPOIČNE KISELINE KOD PACIJENATA SA DIJABETESOM FREQUENCY OF USE OF ALPHA-LIPOIC ACID IN DIABETES PATIENTS	18 – 28
<i>Alen Hatkić, Aida Smajlović, Adaleta Softić, Nahida Srabović, Esmeralda Dautović, Dalila Halilčević</i> GOJAZNOST KAO POSLJEDICA DJELOVANJA POJEDINIH LIJEKOVA OBESITY AS AN ADVERSE EFFECT OF SOME PRESCRIBED DRUGS	29 – 40

<i>Maja Malenica</i> ULOGA OKSIDATIVNOG STRESA U NASTANKU TIP 2 DIJABETESA KOD PRETILE PEDIJATRIJSKE POPULACIJE THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES IN AN OBESE PEDIATRIC POPULATION	41 – 56
---	---------

PREGLEDNI RADOVI

<i>Lamija Kolarević, Ermina Cilović Kozarević</i> FITOTERAPIJA U PREVENCIJI I LIJEČENJU DIJABETESA PHYTOTHERAPY IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF DIABETES	58 – 72
---	---------

<i>Maida Lević, Sara Kovačević, Emina Mešić, Maida Šljivić Husejnović</i> IZLOŽENOST POLUTANTIMA IZ ZRAKA KAO FAKTOR RIZIKA ZA PRETILOST KOD DJECE I ODRASLIH EXPOSURE TO AIR POLLUTANTS AS A RISK FACTOR FOR OBESITY IN CHILDREN AND ADULTS	73 – 82
--	---------

<i>Svjetlana Babić, Mirna Malkočević, Amila Muminović, Maida Šljivić Husejnović</i> ETANOLOM INDUCIRANA HIPOGLIKEMIJA KOD DIJABETIČARA ETHANOL-INDUCED HYPOGLYCEMIA IN DIABETICS	83 – 91
--	---------

<i>Ines Banjari, Jelena Balkić Widmann</i> TRIO FANTASTICO – DIJABETES, PRETILOST I KRONIČNA BOL TRIO FANTASTICO – DIABETES, OBESITY AND CHRONIC PAIN	92 - 105
---	----------

RIJEČ UREDNIKA

Gojaznost je jedan od najvećih svjetskih zdravstvenih problema, koji je prešao sa problema u bogatim zemljama na problem koji se javlja u svim zemljama bez obzira na nivo razvijenosti. Predstavlja faktor rizika za nekoliko vodećih svjetskih uzroka smrti, uključujući dijabetes, bolesti srca, moždani udar i različite oblike raka. Prema procjenama Svjetske zdravstvene organizacije, u svijetu ima oko 650 miliona gojaznih osoba te gotovo dvije milijarde onih s prekomjernom tjelesnom težinom.

Učestalost dijabetesa i gojaznosti brzo raste u cijelom svijetu što se uglavnom povezuje s genetskom predispozicijom, načinom života i prehranbenim navikama. Otprilike jedna desetina svjetske odrasle populacije boluje od diabetes mellitusa tipa 2. Više od 80% oboljelih od šećerne bolesti ima prekomjernu tjelesnu težinu što upućuje na čvrstu povezanost debljine i rizika obolijevanja od diabetes mellitusa tipa 2.

Na X simpoziju magistara farmacije Tuzlanskog kantona, učesnici su imali priliku odslušati predavanja o hirurškom tretmanu gojaznosti kao i savremenim medikamentoznim strategijama liječenja dijabetesa i gojaznosti, fitoterapiji dijabetesa, primjeni dodatka prehrani u tretmanu dijabetične polineuropatije, zatim uticaju određenih lijekova na pojavu gojaznosti, dijabetogenom efektu statina i druge zanimljive teme, pretočene u Zbornik radova X simpozija.

Željela bih se zahvaliti svim autorima radova, recenzentima, uredništvu i ostalim saradnicima, koji su omogućili publiciranje ovog Zbornika.

Tuzla, oktobar 2023.

Dr.sci. Adaleta Softić, red. prof.

SAŽECI / ABSTRACTS

GOJAZNOST I DIJABETES-ZAČARANI KRUG

Beganlić Azijada

JZU Dom zdravlja „dr M. Šehovic“ Tuzla-Edukativni centar za porodičnu medicinu

Plenarno predavanje

SAŽETAK

Uvod: Incidenca dijabetesa i prekomjerne tjelesne težine sve je veća i predstavlja veliki javnozdravstveni problem u cijelom svijetu. U ljudskoj historiji 21.vijek je dijabetogena era. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira debljinu kao abnormalno ili prekomjerno nakupljanje masti koje predstavlja rizik za zdravlje. Procjene SZO su da u svijetu ima oko 650 miliona gojaznih osoba te gotovo dvije milijarde onih s prekomjernom tjelesnom masom. Česta posljedica gojaznosti je razvoj metaboličkog sindroma, odnosno dijabetes mellitus tip 2. Metabolički sindrom čini skup poremećaja koji uključuju poremećaj regulacije masti u tijelu, neosjetljivost na inzulin, povišen krvni pritisak, te abdominalni tip debljine. *Diabesity* se odnosi na komplicirana stanja dijabetesa i gojaznosti koja se istovremeno javljaju u jedne osobe.

Cilj: ukazati na veliki javnozdravstveni problem u kom koegzistiraju gojaznost i diabetes mellitus i ukazati na značaj trajne promjene načina života.

Rasprava: Učestalost dijabetesa i gojaznosti brzo raste u cijelom svijetu što se uglavnom povezuje sa genetskom predispozicijom, načinom života i prehrambenim navikama. Otprilike jedna desetina svjetske odrasle populacije boluje od DM tipa 2 (T2DM). Više od 80% oboljelih od šećerne bolesti ima prekomjernu tjelesnu masu što upućuje na čvrstu povezanost debljine i rizika obolijevanja od šećerne bolesti tipa 2. Važan faktor rizika od nastanka šećerne bolesti, osim ukupne količine masnog tkiva, je i raspodjela masnog tkiva. Utvrđeno je da promjene u visceralnom masnom tkivu i disregulacija imunog odgovora imaju ključnu ulogu u pokretanju i održavanju začaranog kruga inzulinske rezistencije, hronične sistemske upale i endotelne disfunkcije kao temeljnih patofizioloških mehanizama u podlozi šećerne bolesti tipa 2. Što je osoba duže vrijeme bila izložena debljini veći je rizik obolijevanja od šećerne bolesti tipa 2. Šećerna bolest dovodi do razvoja hroničnih komplikacija koje smanjuju kvalitet života i skraćuju životni vijek

oboljelih; svakih šest sekundi u svijetu jedna osoba umre zbog komplikacija dijabetesa.

Zaključak: Rizik od KVB-a i mortaliteta eksponencijalno raste kada dijabetes melitus i gojaznost postoje zajedno. Trajna promjena načina života zasnovana na uravnoteženoj prehrani i redovnoj tjelesnoj aktivnosti osnova je svih intervencija usmjerenih liječenju debljine i šećerne bolesti.

Ključne riječi: pretilost, diabetes melitus tip 2, faktori rizika, diabetesity.

Autor za korespondenciju: Prof. dr. med.sc.dr. Azijada Beganlić

E mail: azijada_beganlic@yahoo.com

OBESITY AND DIABETES - A VICIOUS CIRCLE

Beganlic Azijada

JZU Dom zdravlja "dr M. Sehovic" Tuzla- Family Medicine Teaching Center

Plenary lecture

ABSTRACT

Introduction: The incidence of diabetes and overweight is increasing and represents a major public the worldwide health problem. The 21st century is a diabetogenic era in human history. The World Health Organization (WHO) defines obesity as an abnormal or excessive accumulation of fat that it presents a health risk. WHO estimates there are around 650 million obese people and almost two billion overweight people in the world. A frequent consequence of obesity is the development of metabolic syndrome and diabetes mellitus type 2. The Metabolic syndrome is a set of disorders that includes fat regulation disorder in the body, insensitivity to insulin, elevated blood pressure and abdominal obesity. Diabetes refers to the complicated conditions of diabetes and obesity that occurs simultaneously in one person.

Objective: to point out the big public health problem in which obesity and diabetes mellitus exist, and to point out the importance of a permanent change in lifestyle.

Discussion: The incidence of diabetes and obesity is increasing rapidly throughout the world, which is mainly associated with genetic predisposition, lifestyle and dietary habits. The incidence of diabetes and obesity is increasing rapidly throughout the world, which is mainly associated with genetic predisposition, lifestyle and dietary habits. Approximately one tenth of the world's adult population suffers from DM type 2 (T2DM). More than 80% of people with diabetes are overweight, which indicates a strong connection between obesity and the risk of developing type 2 diabetes. An important factor in the risk of developing diabetes, in addition to the total amount of fat tissue, is the distribution of fat tissue. It was established that changes in visceral adipose tissue and dysregulation of the immune response play a key role in initiating and maintaining the vicious circle of insulin resistance, chronic systemic inflammation and endothelial dysfunction as the underlying pathophysiological mechanisms underlying type 2 diabetes. The longer a person has been exposed to obesity, the greater is the risk of developing diabetes type 2. Diabetes leads to the development of chronic complications that reduce the quality of life and shorten the life span of the

patients; every six seconds, one person in the world dies due to diabetes complications.

Conclusion: when diabetes mellitus and obesity coexist, the risk of cardiovascular disease and mortality increases exponentially. A permanent lifestyle change based on a balanced diet and regular physical activity is the basis of all interventions in the treatment of obesity and diabetes mellitus.

Keywords: obesity, diabetes mellitus type 2, risk factors, diabetes

Corresponding author: Prof. dr. med.sc.dr. Azijada Beganlic
E-mail: azijada_beganlic@yahoo.com

HIRURŠKO LIJEČENJE GOJAZNOSTI

Fuad Pašić

Univerzitetski klinički centar Tuzla, Klinika za hirurgiju, Katedra za hirurgiju Medicinski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Univerzitetska 1, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pozvano predavanje

SAŽETAK

Gojaznost je nabraže rastuća pandemija modernog doba. Morbidna gojaznost ima direktnu poveznicu sa razvojem mnogobrojnih udruženih oboljenja. Ona uzrokuje pojavu komplikacija na različitim organskim sistemima, a kod već razvijenih oboljenja usložnjava i produljuje njihovo liječenje. Dvije milijarde ljudi u svijetu ima prekomjernu tjelesnu težinu. Očekuje se da će taj broj vrlo brzo dosegnuti 2,5 milijarde. Crveni alarm je definitivno upaljen !!!!

Morbidno gojazni pacijenti imaju nižu kvalitetu života i skraćeni životni vijek. Morbidna gojaznost je poveziva sa razvojem barem 14 malignoma na različitim organskim sistemima. Nažalost, uočena je prva generacija gojaznih pojedinaca sa kraćim životnim vijekom od njihovih roditelja. Prema studiji Global Burden of Disease, 4,7 milijuna ljudi je prerano umrlo u 2017. godini od posljedica pretilosti. Stavimo gore navedeno u kontekst: ovo je skoro četiri puta više od broja umrlih u saobraćajnim nesrećama, skoro pet puta više od broja umrlih od HIV/AIDS-a 2017.

Iako se barijatrijski hirurški zahvati izvode unazad 70 godina tek se u posljednjih nekoliko godina pozicioniraju na mjesto koje im objektivno pripada. Vrlo malo hirurških grana se mogu pohvaliti takvim meteorskim uspjehom kao što je uspjeh postignut u zadnje dvije decenije u barijatrijskoj hirurgiji. Broj morbidno pretilih u SAD u zadnjih 30 godina se povećao za 350%. Godišnji gubici vezani za liječenje udruženih oboljenja i odsustvovanja sa posla kod pretilih osoba u SAD iznose 100 milijardi dolara. Ova armija pretilih pacijenata, htjeli mi to priznati ili ne, u budućnosti će proizvesti globalne negativne društvene reperkusije vezane za veći pobol, skuplju medicinsku skrb, kraći životni vijek, veće odsustvovanje sa posla, veći broj sterilnih brakova, manju mogućnost zapošljavanja, veću potrošnju energenata itd. Hirurgija pretilosti, odnosno metabolički aspekti ove grane hirurgije podložni su novim ispitivanjima i možemo reći da nas u ovoj oblasti očekuje interesantna budućnost.

Rad donosi osvrt na hirurške barijatrijske procedure kroz istoriju, one koje se danas najviše izvode i što nas to očekuje u hirurgiji pretilosti u budućnosti.

Ključne riječi: Gojaznost, barijatrijska hirurgija

Autor za korespodenciju: Fuad Pašić

E-mail: fuad.p@bih.net.ba

Telefon: +38761169077

SURGICAL TREATMENT OF OBESITY

Fuad Pašić

*University clinical center Tuzla, Clinic for surgery, Department of Surgery,
Faculty of Medicine, University of Tuzla, Univerzitetaska 1,
75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina*

Invited lecture

ABSTRACT

Obesity is the fastest-growing pandemic of the modern age. Morbid obesity has a direct link with the development of numerous affiliated diseases. It causes complications in various organic systems and complicates and prolongs their treatment in previously developed diseases. Two billion people worldwide are overweight. It is expected that this number will soon reach 2,5 billion. Red alarm is definitely on!!!!

Morbidly obese patients have lower quality of life and shorter lifespan. Morbid obesity is associated with the development of at least 14 malignancies on different organic systems. Unfortunately, the first generation of obese individuals with shorter life expectancy than their parents was observed. According to Global Burden of Disease, 4.7 million people died prematurely in 2017 due to obesity. Let's put the above mentioned in the context: this is almost four times the number of deaths in car accidents, nearly five times the number of deaths from HIV/AIDS in 2017.

Although bariatric surgery has been carried out for the past 70 years, it is only in the last few years that they have positioned themselves in their objective place. Very few surgical branches can boast of such meteor success as the success achieved in the last two decades in bariatric surgery. The number of morbidly obese people in the United States has increased by 350% in the last 30 years. Annual losses related to the treatment of affiliated illnesses and absences from work in obese people in the United States amount to \$100 billion. This army of obese patients, whether we want to admit it or not, in the future will produce global negative social repercussions related to greater morbidity, more expensive medical care, shorter lifespan, greater absences from work, higher number of sterile marriages, lower employment opportunities, higher energy consumption, etc. Obesity surgery ie. metabolic aspects of this branch of surgery, are subjected to new studies and we can say that we have a very interesting future in this area of surgery.

The paper presents a review of the surgical bariatric procedures through history and those performed most today. It also discusses what is to be expected in the obesity surgery in the future.

Keywords: obesity, bariatric surgery,

Corresponding author: Fuad Pašić

E-mail: fuad.p@bih.net.ba

Phone: +38761169077

SAVREMENI MEDIKAMENTOZNI PRISTUP LIJEČENJU DIJABETESA I GOJAZNOSTI

Senada Husarić¹, Nadia Mujagić², Elmedina Zunda³

¹ *Zdravstvena ustanova Specijalna bolnica-Medical Institute Bayer,
Tuzla, BiH*

² *Farmavita doo Sarajevo, BiH*

³ *Evropa lijek pharm., BiH*

Pozvano predavanje

SAŽETAK

Prema procjenama Internacionalne federacije za dijabetes (IDF) u 2021. godini 537 miliona ljudi (20-79 godina starosti) živjelo je sa dijabetesom. Svake godine broj se povećava te se predviđa da će 2030. godine biti 643 miliona ljudi koji boluju od dijabetesa. Dijabetes predstavlja veliki javnozdravstveni problem. Liječenje dijabetesa je doživotno i skupo a pogotovo liječenje komplikacija. 80-90% bolesnika s dijabetesom tip 2 (T2DM) je gojazno. Gojaznost takođe ima pandemijske razmjere. To je hronična i često progresivna bolest s brojnim medicinskim, fizičkim i psihosocijalnim komplikacijama, i predstavlja neovisan faktor rizika za razvoj T2DM. Gojaznost dovodi do velikih javnozdravstvenih i ekonomskih posljedica te zahtijeva ozbiljnu pažnju i liječenje. Više od milijardu ljudi širom svijeta je gojazno – 650 miliona odraslih, 340 miliona adolescenata i 39 miliona djece ili u procentima: 13% odraslih u svijetu je gojazno a 39% ima prekomjernu tjelesnu masu. Jedno od petoro djece i adolescenata ima prekomjernu težinu. Ova dva usko povezana stanja uveliko povećavaju rizik od kardiovaskularnih bolesti – glavnog uzroka smrtnosti u svijetu. Dimenzija problema dijabetesa i gojaznosti se može sagledati kroz jedinstven naziv oba poremećaja diabetes +obesity=“diabesity”.

Postoje jaki i dosljedni dokazi da upravljanje gojaznošću može odgoditi progresiju predijabetesa u T2DM te je redukcija tjelesne težine korisna u liječenju T2DM. Kod osoba s T2DM i prekomjernom tjelesnom težinom ili gojaznošću, skroman gubitak težine poboljšava glikemijsku kontrolu i smanjuje potrebu za antidijabetičnim lijekovima, a veći gubitak težine značajno smanjuje hemoglobin A_{1c} i glukozu natašte i pokazalo se da potiče trajnu remisiju dijabetesa kroz najmanje 2 godine. Relativno mali gubitak

težine (3-7% početne težine) poboljšava glikemiju i druge faktore kardiovaskularnog rizika, a veći, kontinuirani gubitak težine (>10%) donosi veće koristi, uključujući efekte modifikacije bolesti, moguću remisiju T2DM, i može poboljšati dugoročne kardiovaskularne ishode i smanjiti smrtnost. Preporuke ADA-e (American Diabetes Association) su da gojazne osobe s dijabetesom trebaju reducirati tjelesnu težinu od 5-15% od početne.

Pristup liječenju prekomjerne težine i gojaznosti je individualan i usmjeren je u prvom redu na: promjenu životnog stila (zdrav način života, promjena navika, edukacija, dijeta za smanjenje tjelesne mase, redovna fizička aktivnost), medikamentozni tretman (lijekovi za mršavljenje), endoskopske procedure i barijatrijsku hirurgiju.

Ovim predavanjem predstavljeni su svi navedeni oblici liječenja prekomjerne tjelesne težine i gojaznosti sa posebnim osvrtom na medikamentoznu terapiju.

Značajan broj dokaza, uključujući podatke iz brojnih velikih kohortnih studija i randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja, pokazuje da barijatrijska hirurgija postiže bolju kontrolu glikemije i smanjenje kardiovaskularnog rizika kod osoba s T2DM i gojaznošću u usporedbi s nehirurškim intervencijama.

Ključne riječi: diabetes mellitus, gojaznost, liječenje gojaznosti, lijekovi za mršavljenje, barijatrijska hirurgija

Autor za korespondenciju: Senada Husarić

Tel: +38761293222

E-mail: senadahusaric@yahoo.com

MODERN MEDICINE APPROACH TO THE TREATMENT OF DIABETES AND OBESITY

Senada Husarić¹, Nadia Mujagić², Elmedina Zunda³

*1 Health institution Special hospital-Medical Institute Bayer, Tuzla,
Bosnia and Herzegovina*

2 Farmavita doo Sarajevo, Bosnia and Herzegovina

3 Europe drug pharm., Bosnia and Herzegovina

Invited lecture

SUMMARY

According to estimates by the IDF (International Diabetes Federation) in 2021, 537 million people (ages 20-79) were living with diabetes mellitus. Every year the number increases and it is predicted that in 2030 there will be 643 million people suffering from diabetes. Diabetes is a major public health problem. Treatment of diabetes is lifelong and expensive, especially treatment of diabetes complications. 80-90% of patients with type 2 diabetes (T2DM) are obese. Obesity is also at pandemic proportions. It is a chronic and often progressive disease with numerous medical, physical and psychosocial complications, and is an independent risk factor for the development of T2DM. Obesity leads to major public health and economic consequences and requires serious attention and treatment. More than one billion people worldwide are obese – 650 million adults, 340 million adolescents and 39 million children, or in percentages: 13% of adults in the world are obese and 39% are overweight. One in five children and adolescents is overweight. These two closely related conditions greatly increase the risk of cardiovascular disease - the leading cause of death worldwide. The dimension of the problem of diabetes and obesity can be seen through the unique name of both disorders diabetes +obesity="diabesity". There is strong and consistent evidence that obesity management can delay the progression of prediabetes to T2DM and weight reduction is beneficial in the treatment of T2DM. In individuals with T2DM who are overweight or obese, modest weight loss improves glycemic control and reduces the need for antidiabetic medications, and greater weight loss significantly lowers hemoglobin A1c and fasting glucose and has been shown

to promote sustained diabetes remission for at least 2 years. Relatively small weight loss (3-7% of initial weight) improves glycemia and other cardiovascular risk factors, and larger, sustained weight loss (>10%) confers greater benefits, including disease-modifying effects, possible remission of T2DM, and may improve long-term cardiovascular outcomes and reduce mortality. The recommendations of the ADA (American Diabetes Association) are that obese people with diabetes should reduce their body weight by 5-15% from the initial one.

The approach to the treatment of overweight and obesity is individual and focused primarily on: lifestyle change (healthy lifestyle, change of habits, education, weight loss diet, physical activity), drug treatment (weight loss drugs), endoscopic procedures and bariatric surgery.

in this lecture, all forms of treatment for overweight and obesity were presented, with a special focus on drug therapy. A substantial body of evidence, including data from numerous large cohort studies and randomized controlled clinical trials, shows that bariatric surgery achieves better glycemic control and reduced cardiovascular risk in people with T2DM and obesity compared with nonsurgical interventions. Long-term complications, after the perioperative period, include vitamin and mineral deficiency, anemia, osteoporosis, dumping syndrome, and severe hypoglycemia.

Keywords: diabetes mellitus, obesity, obesity treatment, weight loss drugs, bariatric surgery

Corresponding author: Senada Husarić

Phone: +38761293222

E-mail: senadahusaric@yahoo.com

DIJABETOGENI EFEKTI ATORAVASTATINA I ROSUVASTATINA U PACIJENATA SA KARDIOVASKULARNIM OBOLJENJIMA

Nahida Srabović¹, Monika Rustemović Čorbić², Esmeralda Dautović¹,
Aida Smajlović¹, Adaleta Softić¹, Alen Hatkić¹, Dalila Halilčević¹, Anida
Delimehić³, Jasmina Grapkić Aličić³, Damir Terzić³, Emina Hodžić³,
Arnela Šakušić Mujić³, Ezaneta Merdanović³, Zerina Sakić⁴, Eldina
Žunić⁴, Mehmed Salkić⁴, Aida Ždralić⁵

1. *Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Tuzla, Bosnia and Herzegovina,*
2. *SEE Region Department, Bosnalijek d.d., Sarajevo, Bosnia and Herzegovina,*
3. *Family medicine Department, Public Health Center Gračanica,*
4. *Family medicine Department, Public Health Center Banovići,*
5. *Family medicine Department, Public Health Center Čelić.*

Poster prezentacija

Sažetak

Uvod: Statini (inhibitori HMG-CoA reduktaze) su lijekovi za snižavanje nivoa lipida u krvi, koji se koriste za prevenciju kardiovaskularnih bolesti. Brojne studije su pokazale da liječenje statinima može dovesti do razvoja dijabetesa tipa 2, ali precizan mehanizam njihovog dijabetogenog djelovanja nije u potpunosti poznat. Da bismo istražili efekte visoko potentnih statina rosuvastatina, hidrofilnog statina sa sličnom aktivnošću kao lipofilni statini, i tipičnog lipofilnog statina, atorvastatina, na metabolizam glukoze, proveli smo studiju kontrole slučaja kako bismo analizirali promjene glukoze natašte - fasting glucose (FG) i hemoglobina A1c (HbA1c) u pacijenata sa kardiovaskularnim bolestima (KVB) na dugotrajnoj terapiji atorvastatinom, odnosno rosuvastatinom.

Materijal i metode: Istraživanjem su obuhvaćena 123 pacijenta sa područja Tuzlanskog kantona, Bosna i Hercegovina, sa dijagnozom KVB, liječena u tri doma zdravlja: Dom zdravlja Gračanica, Banovići i Čelić. Od ukupnog broja pacijenata, 84 su bili na terapiji statinima (39 na terapiji atorvastatinom i 45 na terapiji rosuvastatinom), a 39 nisu (kontrolna grupa). Demografski podaci, dijagnoza i podaci o uključenoj terapiji preuzeti su iz medicinske dokumentacije, kao i podaci o FG i HbA1c, koji su mjereni prije ili unutar tri mjeseca od uvođenja terapije statinima. Za sve pacijente mjerene su vrijednosti FG i HbA1c na posljednjoj biohemijskoj obradi pacijenta,

najmanje tri mjeseca nakon uvođenja terapije za ispitivanu grupu, odnosno tri mjeseca nakon dijagnoze KVB za kontrolnu grupu.

Rezultati i diskusija: Dobijeni rezultati su pokazali značajno povećanje FG u pacijenata sa KVB na dugotrajnoj terapiji statinima u odnosu na kontrolu ($p=0.034$). Upoređujući dijabetogene efekte atorvastatina i rosuvastatina, utvrđeno je da je HbA1c u pacijenata na terapiji atorvastatinom značajno viši u odnosu na one na terapiji rosuvastatinom ($p=0.028$). FG je također bila značajno povećana ($p=0.027$) nakon terapije atorvastatinom. Utvrđena je i značajna korelacija između povećanja FG i HbA1c sa trajanjem terapije atorvastatinom ($p=0.001$ i $p=0.033$), te između povećanja HbA1c i trajanja terapije rosuvastatinom ($p=0.001$).

Zaključak: Dugotrajna terapija visokopotentnim statinima, atorvastatinom i rosuvastatinom, može dovesti do povećanja nivoa glukoze natašte i hemoglobina A1c u pacijenata sa kardiovaskularnim oboljenjima, pri čemu atorvastatin pokazuje značajnije dijabetogene efekte.

Ključne riječi: statini, kardiovaskularne bolesti, glukoza natašte, hemoglobin A1c

Autor za korespondenciju: Nahida Srabović

E-mail: nahida.srabovic@untz.ba

Telefon: 00387 61 882 803

DIABETOGENIC EFFECTS OF ATORAVASTATIN AND ROSUVASTATIN IN PATIENTS WITH CARDIO VASCULAR DISEASES

Nahida Srabović¹, Monika Rustemović Čorbić², Esmeralda Dautović¹,
Aida Smajlović¹, Adaleta Softić¹, Alen Hatkić¹, Dalila Halilčević¹, Anida
Delimehić³, Jasmina Grapkić Aličić³, Damir Terzić³, Emina Hodžić³,
Arnela Šakušić Mujić³, Ezaneta Merdanović³, Zerina Sakić⁴, Eldina
Žunić⁴, Mehmed Salkić⁴, Aida Ždralić⁵

1. *Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Tuzla, Bosnia and Herzegovina,*
2. *SEE Region Department, Bosnalijek d.d., Sarajevo, Bosnia and Herzegovina,*
3. *Family medicine Department, Public Health Center Gračanica,*
4. *Family medicine Department, Public Health Center Banovići,*
5. *Family medicine Department, Public Health Center Čelić.*

Poster presentation

Abstract

Introduction: Statins, (HMG-CoA reductase inhibitors), are blood lipid lowering medications, widely used for prevention of cardiovascular diseases. Numerous studies have shown that statin treatment may induce development of type 2 diabetes, but the precise mechanism of their diabetogenic effects is not completely known. To investigate the effects of high-potency statins rosuvastatin, hydrophilic statin with similar activity to lipophilic statins, and typical lipophilic statin, atorvastatin on glucose metabolism, we conducted a case control study to analyze the changes in fasting glucose (FG) and hemoglobin A1c (HbA1c) in patients with cardio vascular diseases (CVD) on long-term atorvastatin or rosuvastatin therapy.

Material and methods: The study included 123 patients from Tuzla Canton, Bosnia and Herzegovina, with a diagnosis of CVD, treated in three health centers: Public Health Center Gračanica, Banovići and Čelić. Of total patients, 84 were statin users (39 atorvastatin users, 45 rosuvastatin users) and 39 patients were not (control group). Demographic data, diagnosis and data of the therapy included were taken from the medical records, as well as data of the FG and HbA1c, which were measured before or within three months of the statin therapy introduction. For all patients, FG and HbA1c values were measured at the last biochemical treatment, at least three months

after the introduction of therapy for the test group, or three months after the diagnosis of CVD for the control group.

Results and discussion: Obtained results have shown significant increase of FG in CVB patients on long-term statin therapy in relation to control ($p=0.034$). Comparing the diabetogenic effects of atorvastatin and rosuvastatin, it was found that the HbA_{1c} in patients on atorvastatin therapy was significantly higher comparing to those on rosuvastatin therapy ($p=0.028$). The FG were significantly increased ($p=0.027$) after atorvastatin therapy in CVB patients. Similar results were obtained in diabetogenic CVB patients, where HbA_{1c} on atorvastatin therapy was significantly higher comparing to HbA_{1c} in those on rosuvastatin therapy ($p=0.039$). A significant correlation was found between the increase in FG and HbA_{1c} with the duration of atorvastatin therapy ($p=0.001$ and $p=0.033$), and between the increase in HbA_{1c} and the duration of rosuvastatin therapy ($p=0.001$).

Conclusion: Long-term therapy with high-potency statins, atorvastatin and rosuvastatin, may increase levels of fasting glucose and hemoglobin A_{1c} in patients with cardio vascular diseases, where atorvastatin shows more significant diabetogenic effects.

Keywords: statins, cardiovascular disease, fasting glucose, hemoglobin A_{1c}

Corresponding author: Nahida Srabovic

E-mail: nahida.srabovic@untz.ba

Phone: 00387 61 882 803

**STRUČNI RADOVI/
PROFESSIONAL PAPERS**

UČESTALOST PRIMJENE ALFA-LIPOIČNE KISELINE KOD PACIJENATA SA DIJABETESOM

Enisa Ahmetović¹ Azra Suljić² Edisa Ahmetović³

¹ Apoteka "A-Pharm", Dragodol 15

² P3 Diagnostic doo Tuzla; Univerzitet u Tuzli, Farmaceutski fakultet,
Maršala Tita 2A Tuzla, Urfeta Vejzagića 8

³ Pharmazone doo Tuzla; Mehmedalije Maka Dizdara B11

Stručni rad

SAŽETAK

Uvod: Dijabetes melitus je opšti naziv narušene regulacije metabolizma glukoze, tj. hronične hiperglikemije, posredstvom hormona pankreasa, insulinom i glukagonom. Alfa-lipoična kiselina (ALA, tioktična kiselina) je organosumporna komponenta proizvedena iz biljaka, životinja i ljudi. Ima različita svojstva, među kojima veliki antioksidativni potencijal i široko se koristi kao lijek za bol i parestezije povezane s dijabetičkom polineuropatijom.

Studija je sprovedena kako bi se stekao uvid u učestalost korištenja alfa-lipoične kiseline kod pacijenata sa dijabetesom.

Materijal i metode: U organizaciji apoteke u Tuzli, anketirana su online 52 pacijenta oboljela od dijabetes mellitusa tip I ili II, u periodu od 24.03. do 31.03.2023.godine. Pacijenti su anonimno odgovorili na 6 pitanja, a odgovori su obrađeni korištenjem programa Google Forms.

Rezultati: Od ispitivane populacije, čak 90,4% pacijenata je oboljelo od diabetes mellitus tipa II, dok je 9,6% oboljelo od diabetes mellitus tipa I. Pokazano je da 27.7% ispitanika (16 od 52) koristi ALA kao dodatak liječenju, dok je čak 72.3% ispitivanih osoba odgovorilo da ne koristi.

Pacijenti koji koriste ALA, naveli su benefite koje su uočili od korištenja iste, a koji uključuju bolji krvni pritisak, smanjene bolove i osjećaj trnjenja u nogama, te snižen nivo glukoze.

Diskusija: Većina pacijenata nije upoznata sa benefitima korištenja alfa-lipoične kiseline kao dodatka prehrani kod dijabetičara, te je ne koriste kao dodatak terapiji, a nekima od ispitanika je nepoznat i sam pojam alfa-lipoične kiseline.

Zaključak: Alfa-lipoična kiselina je jako važan suplement kod dijabetičara radi prevencije propratnih komplikacija, kao što su dijabetička neuropatija i retinopatija.

S obzirom da je izuzetan antioksidans, svakako je poželjna kao dodatak terapiji i kod drugih oboljenja. Potrebno je podizanje svijesti o značaju uzimanja alfa-lipoične kiseline, kod pacijenata oboljelih od dijabetesa.

Ključne riječi: dijabetes, alfa-lipoična kiselina, glukoza, neuropatija, antioksidans

Autor za korespodenciju: Mr.ph. Enisa Ahmetović

Telefon: 0603571462

E-mail: ahmetovicenisa03@gmail.com

FREQUENCY OF USE OF ALPHA-LIPOIC ACID IN DIABETES PATIENTS

Enisa Ahmetović¹ Azra Suljić² Edisa Ahmetović³

¹ *Apoteka "A-Pharm", Dragodol 15*

² *P3 Diagnostic doo Tuzla; Univerzitet u Tuzli, Farmaceutski fakultet, Maršala Tita
2A Tuzla, Urfeta Vejzagića 8*

³ *Pharmazone doo Tuzla; Mehmedalije Maka Dizdara B11*

Professional paper

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is the general term for a disturbed regulation of glucose metabolism, i.e. chronic hyperglycemia provided primarily by the pancreatic hormones, insulin and glucagon. Alpha-lipoic acid (ALA, thioctic acid) is an organosulfur component produced by plants, animals and humans. It has various properties, among which it has a high antioxidant potential and is widely used as a remedy for pain and paresthesias associated with diabetic polyneuropathy. The study was conducted to gain insight into the frequency of use of alpha-lipoic acid in patients with diabetes.

Material and methods: In organization of the pharmacy in Tuzla, 52 patients with diabetes mellitus type I or II were surveyed online between March 24 and March 31, 2023. The patients answered 6 questions anonymously, and the answers were processed using the Google Forms program.

Results: From the examined population, 90.4% of patients suffered from diabetes mellitus type II, while 9.6% suffered from diabetes mellitus type I. It was shown that 27.7% of respondents (16 out of 52) use ALA as an adjunct to treatment, while as many as 72.3% of the respondents answered that they do not use it.

Discussion: Most patients are not familiar with the benefits of using alpha-lipoic acid as a dietary supplement for diabetics, and it is not used as an adjunct to therapy, and some of the respondents are not even familiar with the concept of alpha-lipoic acid itself.

Conclusion: Alpha-lipoic acid is a very important supplement for diabetics to prevent associated complications such as diabetic neuropathy and retinopathy. Since it is an exceptional antioxidant, it is certainly desirable as an adjunct to therapy for other diseases. It is necessary to make people with diabetes aware of the importance of taking alpha lipoic acid.

Key words: diabetes, alpha-lipoic acid, glucose, neuropathy, antioxidant

Corresponding author: Mr.ph. Enisa Ahmetović
Phone: 0603571462
E-mail: ahmetovicenisa03@gmail.com

UVOD

Dijabetes melitus je hronični heterogeni metabolički poremećaj složene patogeneze. Karakterizira ga povišeni nivo glukoze u krvi ili hiperglikemija, što je posljedica abnormalnosti u izlučivanju insulina ili djelovanju insulina ili oboje (Kerner, Brückel, 2014). Hiperglikemija se manifestira u različitim oblicima s raznolikom prezentacijom i povlači za sobom narušavanje metabolizma ugljikohidrata, masti i proteina (Genuth S, Alberti KG, 2011). Simptomi izražene hiperglikemije uključuju poliuriju, polidipsiju, gubitak težine, ponekad s polifagijom i zamagljen vid. Dugoročne komplikacije dijabetesa uključuju retinopatiju s potencijalnim gubitkom vida, nefropatiju koja dovodi do zatajenja bubrega, perifernu neuropatiju sa rizikom od čireva na stopalu, amputaciju i Charcotove zglobove, i autonomnu neuropatiju koja uzrokuje gastrointestinalne, genitourinarne i kardiovaskularne simptome i seksualnu disfunkciju (Barth, 2014).

Dijabetes melitus tip 1 (T1DM) nastaje u slučajevima kada dolazi do imunski posredovanog uništavanja β -ćelija pankreasa koje proizvode insulin što rezultira apsolutnim nedostatkom insulina. Obično se dijagnosticira u djetinjstvu ili adolescenciji, ali se može pojaviti u bilo kojoj dobi. Apsolutni nedostatak insulina čini pacijente sa T1DM ovisnim o egzogenom insulinu i sklonošću ka razvoju ketoacidoze.

Dijabetes melitus tip 2 (T2DM) nastaje kao posljedica dugotrajne insulinske rezistencije. Smatra se da insulinska rezistencija prethodi razvoju T2DM za 10 do 15 godina. Razvoj insulinske rezistencije tipično dovodi do kompenzacionog povećanja proizvodnje endogenog insulina (Freeman, 2022).

Alfa-lipoična kiselina

Alfa-lipoična kiselina (alpha-lipoic acid – ALA) je srednjelančana masna kiselina nastala cijepanjem linolne kiseline. Koenzim je enzima oksoglutarat dehidrogenaze u reakciji oksidacije sukcinila u okviru mitohondrijalnog respiratornog lanca što je jedna od njenih najznačajnijih uloga (Papanas, Ziegler, 2014). Enzimi koji koriste R-ALA enantiomer kao kofaktor su: piruvat dehidrogenaza (PDH), α -keto-kiselinska dehidrogenaza (KDH) razgranatog lanca i α -ketoglutarat dehidrogenaza (KGDH) (Gomes MB, Negrato CA, 2014). Alfa-lipoična kiselina ima jedan hiralni centar i postoji kao R- i S-enantiomerni oblik sa različitim korisnim efektima na zdravlje (Golbidi i sar., 2011). Izvori ALA iz hrane su uglavnom hrana životinjskog porijekla - meso (srce, mišići, jetra), a u manjoj mjeri voće i povrće (Shay i

sar., 2009). Biljni izvori, navedeni od najvišeg do najnižeg, su špinat, brokule, paradajz, grašak, prokulice i mekinje (Singh i Jialal, 2008). Iako je dostupna iz ovih nutritivnih izvora, u uobičajenoj ishrani teško se unose dovoljne količine, pa zato su potrebni dodaci prehrani koji se obično kreću u dozi od 50 do 600 mg (Shay i sar., 2009). U hrani je ALA vezana za proteine, dok je u suplementima slobodna, tako da će količine dostupne ALA vjerovatno biti čak 1000 puta veće od količina koje se mogu dobiti ishranom (Singh i Jialal, 2008).

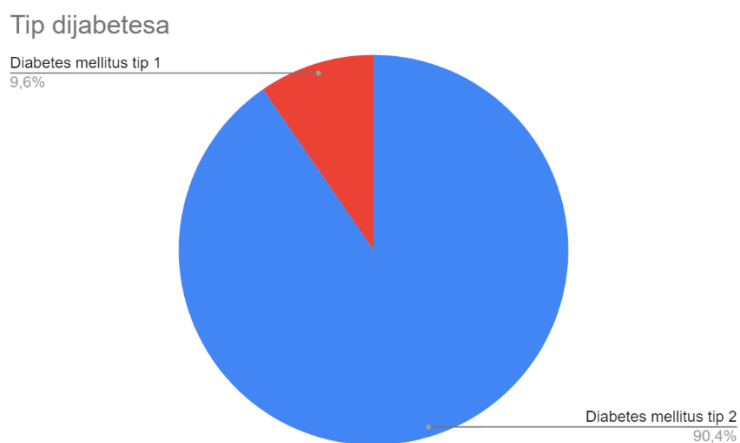
ALA ima bioraspoloživost od 30% (Shay i sar., 2009). Unos hrane smanjuje njenu bioraspoloživost, pa se preporučuje uzimanje na prazan želudac (1 h prije ili 2 h nakon jela). (Singh i Jialal, 2008). ALA ima veoma moćan redoks potencijal od -320 mV dok, poređenja radi, redoks potencijal glutationa je -240 mV, tako da se može smatrati da ALA pruža veću antioksidativnu zaštitu u poređenju sa glutationom (Rochette i sar., 2015).

MATERIJAL I METODE

Anketiranje je sprovedeno u jednoj apoteci u Tuzli na pacijentima oboljelim od T1DM I ili T2DM, u periodu od 24.03. do 31.03.2023. godine. Anketirana su 52 pacijenta, koji su anonimno odgovorili na šest pitanja. Rezultati su obrađeni statistički, korištenjem Google Forms programa i prikazani grafički.

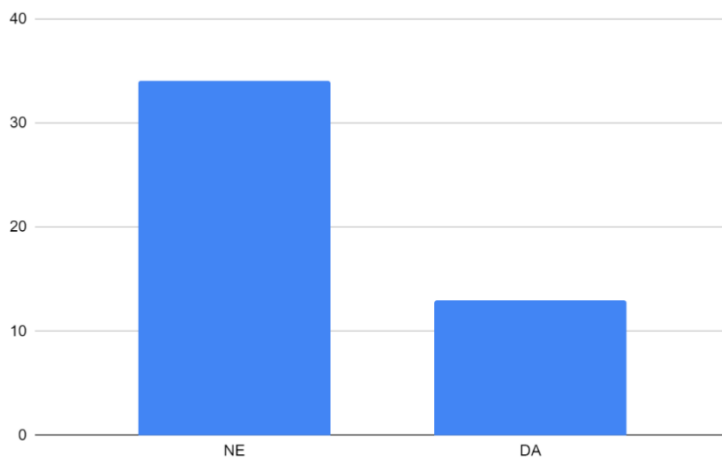
REZULTATI I DISKUSIJA

Na osnovu prvog pitanja dobili smo uvid u distribuciju tipa dijabetesa među oboljelima.



Grafikon 1. Odgovori pacijenata na pitanje od kojeg tipa dijabetesa boluju.

Od ispitivane populacije, čak 90,4% pacijenata je oboljelo od diabetes mellitus tipa II, dok je 9,6% oboljelo od diabetes mellitus tipa I, kako je i prikazano na grafikonu 1.



Grafikon 2. Odgovori pacijenata na pitanje da li koriste alfa-lipoičnu kiselinu kao dodatak u liječenju dijabetesa.

Drugo pitanje se odnosilo na to da li ovi pacijenti koriste ALA. Pokazano je da njih 27.7% ispitanika (16 od 52) koristi ALA kao dodatak liječenju, dok je čak 72.3% ispitivanih osoba odgovorilo da ne koristi (Grafikon 2).

Veći dio pacijenata koji su odgovorili potvrdno, nije bio upoznat sa samim terminom “alfa-lipoična kiselina”, već su shvatili o kojem preparatu je riječ tek kada se spomenuo komercijalni naziv preparata alfa-lipoične kiseline, kao što su “Altioks”, “Berlithion” i slično.

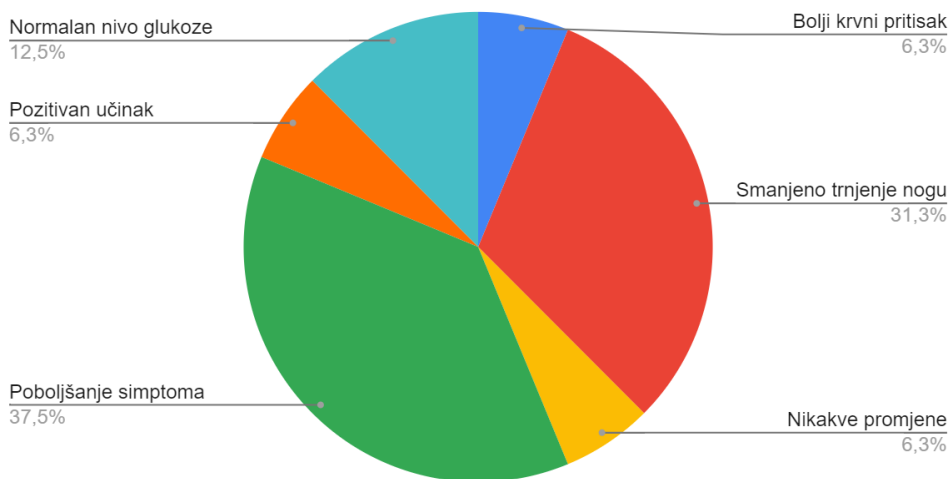
Od šesnaest pacijenata koji su odgovorili da koriste ALA kao dodatak svom liječenju, samo osam njih kombinuje ALA sa vitaminima B kompleksa.

Također, kada je riječ o dozi ALA koju pacijenti koriste, dosta je češće propisivana doza od 600 mg, a manje pacijenata koristi preparat u dozi od 300 mg. Tačnije, šest pacijenata koristi dozu od 300 mg ALA dnevno, dok 10 pacijenata koristi preparat u dozi od 600 mg.

Posljednje pitanje u anketi bilo je da pacijenti koji koriste ALA, navedu neke benefite koje su uočiti od korištenja iste. Odgovori su uglavnom sadržavali sljedeće:

- Bolji krvni pritisak
- Poboljšanje simptoma, smanjeni simptomi bolova i trnjenja u nogama
- Snjiženje nivoa glukoze

Jedan od 16 pacijenata koji koriste ALA nije osjetio nikakve promjene. Treba se uzeti u obzir da je odgovor na ovo pitanje svakako u korelaciji sa dužinom korištenja samog preparata.



Grafikon 3. Prikaz promjena koji su pacijenti primijetili kod korištenja alfa-lipoične kiseline.

Navedeni benefiti mogu biti ishod subjektivnog mišljenja pacijenata i nisu provjeravani. Ukoliko su odgovori pacijenata bili slični, npr: “manje trnaca u nogama”, “manje trnjenje nogu”, to je svedeno pod jedan odgovor: “Smanjeno trnjenje nogu”, kako bi se rezultati mogli lakše predstaviti, što je svakako benefit odgovarajuće terapije udružene sa ALA suplementacijom.

Studija koju su sprovveli Borcea i saradnici pokazala je na uzorku od 107 pacijenata sa dijabetesom (oba tipa) da su oni koji su uzimali ALA (600 mg/dan više od 3 mjeseca) imali smanjen oksidativni stres u poređenju s onima koji nisu koristili ALA, bez obzira na njihovu lošu kontrolu glikemije i albuminuriju (Borcea i sar., 1999).

Još jedna studija koja je provedena na klinici Motahari, Shiraz, Iran, od maja do oktobra 2006.godine, kod pacijenata sa T2DM (n=57) koji su bili podijeljeni u 2 grupe kako bi primali ALA (300 mg) dnevno ili placebo sistematskom randomizacijom, praćena je u periodu od 8 sedmica. Nakon noćnog gladovanja i 2 sata nakon doručka, uzorci krvi pacijenata su uzeti i testirani na FBG (glukoza u krvi natašte), 2 sata PPG (postprandijalne glukoze), i nivo insulina u serumu. Rezultat studije je pokazao značajno smanjenje nivoa FBG i PPG u ALA grupi. Poređenje razlika između FBG i insulinske rezistencije na početku i na kraju studije u grupi liječenoj ALA i placebo grupi također je bilo značajno (Ansar i Mazloom, 2011).

Pokazalo se da pacijenti sa dijabetes mellitusom na liječenju metforminom imaju nizak nivo vitamina B₁₂ zbog toga što metformin otežava apsorpciju vitamina B₁₂. Kombinacija vitamina B₁₂ i ALA ima jako dobar učinak u sprječavanju nervne degeneracije kod pacijenata oboljelih od dijabetesa (Lekhanya i Mokgalaboni, 2022).

Tretman sa ALA dovodi do poboljšanja mikrocirkulacije, te poboljšava vazodilataciju posredovanu azotnim oksidom (NO) kod dijabetesa (Papanas i Ziegler, 2014).

ALA također djeluje i kod dijabetičke retinopatije. Klinička ispitivanja provedena na oboljelima od dijabetesa s pre-retinopatijom pokazala su da ALA može zaštititi ćelije retine i smanjiti upalni učinak kod pacijenata sa dijabetesom (Ajith, 2020).

ZAKLJUČAK

Alfa-lipoična kiselina ima višestruke povoljne efekte na metabolizam glukoze i jedan je od najjačih prirodnih antioksidanata sa višestrukim pozitivnim efektima na zdravlje. Na osnovu uvida u studije koje su provedene o značaju ALA, ALA se čini obećavajućim sredstvom za poboljšanje kvalitete života, kod pacijenata s dijabetesom i popratnim komplikacijama. Najviše je proučen njen pozitivan efekat kod pacijenata sa dijabetičkom neuropatijom.

Ova studija je imala za cilj da se stekne uvid u učestalost korištenja ALA preparata u manjoj skupini pacijenata sa dijabetesom. Rezultati su pokazali da mnogi pacijenti ne koriste ALA. Oni pacijenti koji su je ipak koristili, svjedoče o poboljšanjima i pozitivnim učincima koje su primijetili.

Na osnovu podataka koji su prikupljeni pokazalo se da je doza od 600 mg ALA češće upotrebljavana, te da je pokazala pozitivan učinak na simptome.

Posebno je značajno podizanje svijesti pacijenata u vezi sa korištenjem alfa lipoične kiseline u kombinaciji sa vitaminima B kompleksa kod pacijenata oboljelih od dijabetesa te promovisanje benefita na zdravlje od strane stručnog kadra.

LITERATURA

- Ansar H, Mazloom Z, Kazemi F, Hejazi N.; 2011 Jun; Effect of alpha-lipoic acid on blood glucose, insulin resistance and glutathione peroxidase of type 2 diabetic patients. *Saudi Med J.*; 32(6):584-8. PMID: 21666939. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21666939/>
 - Agathos, E., Tentolouris, A., Eleftheriadou, I., Katsaouni, P., Nemtzas, I., Petrou, A., Papanikolaou, C., Tentolouris, N. (2018). Effect of α -lipoic acid on symptoms and quality of life in patients with painful diabetic neuropathy. *The Journal of international medical research*, 46(5), 1779–1790. <https://doi.org/10.1177/0300060518756540>
 - Ajith T. A. (2020). Alpha-lipoic acid: A possible pharmacological agent for treating dry eye disease and retinopathy in diabetes. *Clinical and experimental pharmacology and physiology*, 47(12), 1883–1890. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.13373>
 - Borcea, V., Nourooz-Zadeh, J., Wolff, S. P., Klevesath, M., Hofmann, M., Urich, H., Wahl, P., Ziegler, R., Tritschler, H., Halliwell, B., Nawroth, P. P. (1999). alpha-Lipoic acid decreases oxidative stress even in diabetic patients with poor glycemic control and albuminuria. *Free radical biology & medicine*, 26(11-12), 1495–1500. [https://doi.org/10.1016/s0891-5849\(99\)00011-8](https://doi.org/10.1016/s0891-5849(99)00011-8) connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0034-1366278
- ISSN 0947-7349; <http://dx.doi.org/>
- Golbidi S, Badran M, Laher I. . 2011 Nov 17; Diabetes and alpha lipoic Acid. *Front Pharmacol*; 2:69. doi: 10.3389/fphar.2011.00069. PMID: 22125537; PMCID: PMC3221300. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3221300/>
 - Gomes MB, Negrato CA.,2014 Jul 28, Alpha-lipoic acid as a pleiotropic compound with potential therapeutic use in diabetes and other chronic diseases. *Diabetol Metab Syndr.*;6(1):80. doi: 10.1186/1758-5996-6-80. PMID: 25104975; PMCID: PMC4124142. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4124142/>

- Genuth S, Alberti KG; 2011 Jan; American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.*;34 Suppl 1(Suppl 1):S62-9. doi: 10.2337/dc11-S062. PMID: 21193628; PMCID: PMC3006051. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3006051>
- J. A. Barth Verlag in Georg Thieme (2014); *Exp Clin Endocrinol Diabetes*; 122: 384–386; <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0034-1366278>
- Kerner W, Brückel J (2014) Jul; German Diabetes Association. Definition, classification and diagnosis of diabetes mellitus. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*;122(7):384-6. doi: 10.1055/s-0034-1366278. Epub 2014 Jul 11. PMID: 25014088. <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/s-0034-1366278>
- Lekhanya, P. K., Mokgalaboni, K. (2022). Exploring the effectiveness of vitamin B12 complex and alpha-lipoic acid as a treatment for diabetes mellitus/neuropathy: a protocol for systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ open*, 12(8), e065630. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-065630/>
- Papanas, N., Ziegler, D. (2014). Efficacy of α -lipoic acid in diabetic neuropathy. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 15(18), 2721–2731. <https://doi.org/10.1517/14656566.2014.972935>
- Rochette, L., Ghibu, S., Muresan, A., Vergely, C. (2015). Alpha-lipoic acid: molecular mechanisms and therapeutic potential in diabetes. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 93(12), 1021–1027. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2014-0353>
- Shay, K. P., Moreau, R. F., Smith, E. J., Smith, A. R., Hagen, T. M. (2009). Alpha-lipoic acid as a dietary supplement: molecular mechanisms and therapeutic potential. *Biochimica et biophysica acta*, 1790(10), 1149–1160. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2009.07.026>
- Singh, U., Jialal, I. (2008). Alpha-lipoic acid supplementation and diabetes. *Nutrition reviews*, 66(11), 646–657. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00118.x> (Retraction published *Nutr Rev.* 2012 Aug;70(8):482)

GOJAZNOST KAO POSLJEDICA DJELOVANJA POJEDINIH LIJEKOVA

**Alen Hatkić¹, Aida Smajlović¹, Adaleta Softić¹, Nahida Srabović¹,
Esmeralda Dautović¹, Dalila Halilčević¹**

*¹Katedra za biohemiju, Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta
Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosna i Hercegovina*

Stručni rad

SAŽETAK

Gojaznost je hronično oboljenje koje se manifestuje prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva. Jedan od faktora koji može da doprinese razvoju gojaznosti su lijekovi. Pokazano je da gojaznost uzrokuju kortikosteroidi, antidijabetici, antipsihotici, antidepresivi, stabilizatori raspoloženja, antiepileptici i antihipertenzivi. Kortikosteroidi uzrokuju povećanje tjelesne težine samo tokom dugotrajne sistemske primjene. Najznačajniji efekat na razvoj gojaznosti pokazuju prednizon, prednizolon i kortizon. Pacijenti na terapiji antidijabeticima također imaju povećan rizik za razvoj gojaznosti. Od antidijabetika gojaznost uzrokuju inzulin, derivati sulfonilureje i tiazolidini, dok studije pokazuju da metformin uzrokuje značajno smanjenje tjelesne težine pacijenata. Gojaznost je veoma čest problem i kod psihijatrijskih pacijenata. Antipsihotici imaju veći potencijal za povećanje tjelesne težine u odnosu na antidepresive, međutim efekat antidepresiva na tjelesnu težinu je značajniji jer se češće propisuju u odnosu na antipsihotike. Od lijekova iz grupe antihipertenziva, jedino beta-adrenergički blokatori pokazuju značajan uticaj na povećanje tjelesne težine. Za prevenciju i liječenje gojaznosti koja je uzrokovana lijekovima koriste se nefarmakološke mjere kao što je promjena životnog stila, te farmakološke mjere koje podrazumijevaju zamjenu terapije ili uključivanje lijekova protiv gojaznosti.

Gljučne riječi: gojaznost, povećanje tjelesne težine, dijabetes melitus, antipsihotici, antidepresivi

Autor za korespondenciju: Alen Hatkić, mr.ph., asistent

Telefon: +387 62 275 135

E-mail: alen.hatkic@untz.ba

OBESITY AS AN ADVERSE EFFECT OF SOME PRESCRIBED DRUGS

Alen Hatkić¹, Aida Smajlović¹, Adaleta Softić¹, Nahida Srabović¹,
Esmeralda Dautović¹, Dalila Halilčević¹

¹Department of Biochemistry, Faculty of Pharmacy, University of Tuzla,
Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Professional paper

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease manifested by excessive accumulation of fat tissue. Drugs are among the factors that can contribute to the development of obesity. Corticosteroids, antidiabetics, antipsychotics, antidepressants, mood stabilizers, antiepileptics, and antihypertensives have been shown to induce obesity. Corticosteroids induce weight gain only during long-term systemic use. Prednisone, prednisolone and cortisone show the most significant effect on the development of obesity. Patients on antidiabetic therapy have an increased risk of developing obesity. Among antidiabetic drugs, obesity is caused by insulin, sulfonylurea derivatives, and thiazolidines, while studies show that metformin causes a significant weight loss. Obesity is a very common problem in psychiatric patients as well. Antipsychotics have a greater potential for weight gain compared to antidepressants. However, the effect of antidepressants on body weight is more significant because they are prescribed more often. Among antihypertensives, beta-adrenergic blockers are the only class of drugs that show a significant increase in body weight. Prevention and treatment of drug-induced obesity include non-pharmacological interventions, such as lifestyle changes, and pharmacological interventions, which include a medication switching or adding an anti-obesity drugs.

Keywords: obesity, weight gain, diabetes mellitus, antipsychotics, antidepressants

Corresponding author: Alen Hatkić, MPharm, teaching assistant

Phone: +387 62 275 135

Email: alen.hatkic@untz.ba

1. UVOD

Gojaznost (pretilost) je hronična, multifaktorska bolest, definisana kao abnormalno ili prekomjerno nakupljanje masnog tkiva (Singh i sar., 2021), nastalo kao posljedica disbalansa između unosa i potrošnje energije. Gojaznost je povezana sa povećanim rizikom za nastanak mnogih komorbiditeta kao što su kardiovaskularne bolesti (KVB), dijabetes melitus tip 2, dislipidemije, reumatske bolesti, opstruktivna apneja u snu, te 13 različitih lokacija karcinoma (WHO, 2022; Safaei i sar., 2021). U Europi, prekomjerna tjelesna težina i gojaznost pogađaju skoro 60% odraslih, a jedno od troje djece (29% dječaka i 27% djevojčica) živi sa prekomjernom težinom ili gojaznošću. Nedavne procjene ukazuju da gojaznost uzrokuje više od 1,2 miliona smrtnih slučajeva godišnje širom europske regije WHO (WHO, 2022). Studije pokazuju da više etioloških faktora utiču na nastanak gojaznosti kao što su genski polimorfizam, nezdrave društvene ili kulturološko-prehrambene navike, dostupnost hrane, hormonski disbalans te primjena pojedinih lijekova (Lee i sar., 2019; Safaei i sar., 2021; Vangoori i sar., 2022).

Povećanje tjelesne težine je česta nuspojava mnogih lijekova koji su u širokoj upotrebi i koji mogu dovesti do prekomjerne težine i gojaznosti. Pretilost izazvana lijekovima zapaža se kod terapije kortikosteroidima, antidijabeticima, antipsihoticima, antidepresivima, stabilizatorima raspoloženja, antiepilepticima i antihipertenzivima (Vangoori i sar., 2022; Singh i sar., 2021; Verhaegen i Van Gaal, 2017).

Cilj ovog rada je dati sažet pregled pojedinih grupa lijekova koji se najčešće povezuju sa povećanjem tjelesne težine, te potencijalnom prevencijom i liječenjem.

2. KORTIKOSTEROIDI

Kortikosteriodi se najčešće koriste za liječenje stanja poput astme, dermatoloških ili upalnih poremećaja, te reumatskih ili autoimunih bolesti (Wharton i sar., 2018). Oralni (sistemski) kortikosteroidi imaju veći potencijal za povećanje telesne težine u odnosu na topikalne preparate. Kratkotrajna primjena oralnih kortikosteroida ne utiče značajno na tjelesnu težinu, dok literaturni podaci o dugotrajnoj primjeni (≥ 3 mjeseca) kortikosteroida sugerišu značajan uticaj na tjelesnu kompoziciju i povećanje tjelesne težine. Najznačajniji efekat na povećanje tjelesne težine pokazuju

prednizon (+1,7–5,8 kg), prednizolon (+1,5–4,4 kg) i kortizon (+1,5–8,4 kg) (Wharton i sar., 2018; Singh i sar., 2021).

Kortikosteroidi stimuliraju apetit promjenama u aktivnosti adenozin monofosfat (AMP)-aktivirane protein kinaze u hipotalamusu i utiču na prehrambene navike povećanjem sklonosti ka unosu prehrambenih masti. Hronična terapija kortikosteroidima ili stanje hronične hiperaktivacije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda povezana je, pored ostalog, i sa aktivacijom endokanabinoidnog (eCB) sistema. eCB sistem je snažan regulator unosa hrane, smanjuje potrošnju energije i povećava nakupljanje masti u jetri. Pokazalo se da glukokortikoidi djeluju preko periferne stimulacije kanabinoidnog 1 receptora (CB1R) u jetri, izazivajući jetrenu lipogenezu, steatozu i dislipidemiju. Povećanjem CB1R u masnom tkivu, glukokortikoidi induciraju inzulinsku rezistenciju (IR) i pretilost. Blokiranje perifernog CB1R umanjuje sve aspekte metaboličke disregulacije glukokortikoidima (Verhaegen i Van Gaal, 2017).

Nadalje, hronična terapija glukokortikoidima dovodi do povećane ekspresije enzima 11- β -hidroksisteroid dehidrogenaze 1 (11- β -HSD1) koji ima važnu ulogu u intracelularnoj aktivaciji glukokortikoida (Christelle Veyrat-Durebe). Prekomjerna ekspresija 11- β -HSD1 u adipoznom tkivu dovodi do IR, dislipidemije i centralne gojaznosti, dok prekomjerna ekspresija pomenutog enzima u jetri povećava endogenu produkciju glukoze dovodeći do hiperglikemije i IR (Verhaegen i Van Gaal, 2017; Akalestou i sar., 2020).

Poznato je da glukokortikoidi imaju važnu ulogu u regulaciji metabolizma lipida. Međutim, višak glukokortikoida može dovesti do povećanja cirkulišućih slobodnih masnih kiselina te inducirati nakupljanje lipida u skeletnim mišićima i jetri (Akalestou i sar., 2020).

Hronična ekspozicija kortikosteroidima dovodi, pojednostavljeno rečeno, do povećanog apetita i unosa hrane, povećane mobilizacije energije i inhibicije anaboličkih procesa što rezultira pojavom IR i hiperglikemije, dislipidemije, masne jetre i centralne gojaznosti (Swarbrick i sar., 2021).

3. ANTIDIJABETICI

Među antidijabeticima, sa povećanjem tjelesne težine najčešće se povezuju inzulin, derivati sulfonilureje i tiazolidindioni (Provilus i sar., 2011; Verhaegen i Van Gaal, 2017). Dijabetes melitus tip 2 je često praćen

gojaznošću, gdje 80% pacijenata koji boluju od dijabetesa također su i gojazni (Wharton i sar., 2018).

Pacijenti na inzulinskoj terapiji generalno dobivaju 2–3 kg u periodu od 6–12 mjeseci (Provilus i sar., 2011). Inzulin uzrokuje dozno-ovisno debljanje kroz više mehanizama. Stimulacija apetita koja je izazvana hipoglikemijom i fluktuirajućom glikemijom, vjerovatno je najčešći razlog povećanja tjelesne mase kod pacijenata koji su na inzulinskoj terapiji. Također, anabolički efekat inzulina uzrokuje debljanje kroz stimulaciju sinteze proteina i inhibiciju lipolize i proteolize (Provilus i sar., 2011; Verhaegen i Van Gaal, 2017). Djelovanje inzulina na tjelesnu težinu možu se smanjiti uključivanjem metformina u terapiju, za kojeg je pokazano da uzrokuje značajno smanjenje tjelesne težine (Domecq i sar., 2015; Wharton i sar., 2018). Od inzulinskih preparata, detemir (Levemir) pokazuje najslabiji efekat na povećanje tjelesne težine, kod oba tipa dijabetesa (Verhaegen i Van Gaal, 2017).

Među derivatima sulfonilureje, statistički značajno povećanje tjelesne težine uzrokuju tolbutamid (+2.8 kg), glimepirid (+2.1 kg), gliklazid (+1.8 kg), gliburid (+2.6 kg) i glipizid (+2.2 kg) (Domecq i sar., 2015). Derivati sulfonilureje uzrokuju gojaznost izazivajući hiperinzulinemiju što za posljedicu ima povećanje apetita uslijed hipoglikemije ili fluktuirajuće glikemije (Verhaegen i Van Gaal, 2017).

Tiazolidini također uzrokuju značajno povećanje tjelesne težine koje je dozno-ovisno (+2–3,9 kg za pioglitazon i +1,2–5,3 kg za rosiglitazon). Ovi lijekovi nose manji rizik od hipoglikemije u odnosu na druge antidijabetike, jer snižavaju glukozu u krvi povećavanjem osjetljivosti na inzulin, bez stimulacije njegove sinteze (Wharton i sar., 2018). Mehanizmi kojima tiazolidini uzrokuju gojaznost uključuju retenciju tečnosti, povećano skladištenje lipida te adipogenezu (Verhaegen i Van Gaal, 2017).

4. ANTIPSIHOTICI

Antipsihotici se često povezuju sa gojaznošću. Pacijenti sa mentalnim poremećajima imaju dva do tri puta veću vjerovatnoću za razvoj gojaznosti, u odnosu na ostatak populacije. Studije pokazuju da će oko 70% pacijenta, koji su na terapiji antipsihoticima, doživjeti određeni dobitak na tjelesnoj težini (Wharton i sar., 2018). Uz sve veću upotrebu novijih antipsihotika druge generacije, gojaznost je postao dominantan problem koji smanjuje komplijansu pacijenata (Zimmermann i sar., 2003).

Europska federacija udruženja obitelji mentalno oboljelih osoba (eng. The European Federation of Associations of Families of Mentally Ill People (EUFAMI)) provela je istraživanje neželjenih efekata atipičnih antipsihotika. Od 441 ispitanog pacijenta, njih 91% prijavilo je nuspojave, a 60% prijavilo je značajno povećanje tjelesne težine (Gracious i Meyer, 2005). Studije pokazuju da olanzapin i klopazapin uzrokuju najveće povećanje tjelesne težine, dok kvetiapin, risperidon i sertindol uzrokuju srednje povećanje. Srednje do nisko povećanje tjelesne težine primijećeno je kod aripiprazola i amisulpirida. Ziprasidon je najmanje uzrokovao povećanje tjelesne težine (Dayabandara i sar., 2017).

Opisano je više mehanizama kojima antipsihotici uzrokuju gojaznost. Smatra se da ovi lijekovi uzrokuju povećanje tjelesne težine kroz djelovanje na serotoninske 5-HT_{2A} i 5-HT_{2C}, dopaminske D₂ i D₃, histaminske H₁ i muskarinske M₃ receptore. Antipsihotici djeluju na neuropeptide povezane sa kontrolom apetita i energetskim metabolizmom. Leptin i adiponektin su adipokini koji su uključeni u povećanje tjelesne težine uzrokovano antipsihoticima. Povećane nivoa leptina i smanjenje nivoa adiponektina dokazano je tokom kratkotrajnog i dugotrajnog liječenja olanzapinom. Pod utjecajem antipsihotika je i grelin, koji djeluje na arkuatno jedro hipotalamusa uzrokujući povećan unos hrane i nakupljanje masnog tkiva. S druge strane, antipsihotici dovode do gojaznosti djelujući na metabolizam lipida i glukoze. Antipsihotici uzrokuju inzulinsku rezistenciju i posljedično povećano otpuštanje triglicerida i lipoproteina vrlo niske gustoće (LDL) iz adipocita (Dayabandara i sar., 2017).

5. ANTIDEPRESIVI

Gojaznost je također čest problem tokom kratkotrajnog ali i dugotrajnog liječenja antidepresivima. Poređenjem sa antipsihoticima, antidepresivi imaju manji potencijal za povećanje tjesne težine. Međutim, na globalnom nivou, antidepresivi ipak imaju veći značaj na razvoj gojaznosti jer se propisuju češće od antipsihotika (Wharton i sar., 2018). Pokazalo se da triciklički antidepresivi (TCA) i inhibitori monoaminoooksidaze (MAOI) značajnije uzrokuju povećanje tjelesne težine u odnosu na inhibitore ponovnog preuzimanja serotonina (SSRI) ili novije antidepresive (Schwartz i sar., 2004).

Među TCA, amitriptilin i njegov metabolit, nortriptilin, imaju najveće dokumentovane efekte na povećanje tjelesne težine. Serretti i Mandelli 2010,

istraživali su promjene tjelesne težine tokom kratkotrajne (4-12 sedmica) i dugotrajne (> 12 sedmica) terapije amitriptilinom i nortriptilinom. Rezultati studije pokazali su da kratkotrajna terapija amitriptilinom povećava tjelesnu težinu za +1,52 kg, a nortriptilinom za +2,00 kg dok dugotrajna terapija dovodi do povećanja tjelesne težine od +2,24 kg za amitriptilin, te +1,24 kg za nortriptilin (Gill i sar., 2020).

Od MAOI, fenelzin pokazuje značajan efekat na povećanje tjelesne težine pacijenata (Schwartz i sar., 2004). Rezultati studije su pokazali da terapija fenelzinom kod 42,8% ispitanika uzrokuje prosječno povećanje tjelesne težine od +9,1 kg (Gill i sar., 2020).

Većina antidepresiva iz grupe SSRI generalno nemaju značajan efekat na tjelesnu težinu. Izuzetak je citalopram, za kojeg se pokazalo da posjeduje značajan efekat na povećanje tjelesne težine (u prosjeku +1,69 kg tokom terapije 4 mjeseca ili više) (Wharton i sar., 2018; Gill i sar., 2020).

Mitrazapin je atipični antidepresiv koji je povezan s prosječnim povećanjem tjelesne težine od 0,4–2,4 kg, dok je bupropion jedan od rijetkih antidepresiva koji uzrokuje značajno smanjenje tjelesne težine. Zbog gubitka tjelesne težine koji se pripisuje bupropionu, kombinovan je sa naltreksonom i odobren kao lijek za regulaciju tjelesne težine (Contrave®; Valeant, Bridgewater Township, New Jersey, SAD) (Wharton i sar., 2018; Verhaegen i Van Gaal, 2017).

Antidepresivi svoje efekte ostvaruju modulacijom neurohemijske aktivnosti. Međutim, promjene u nivoima neurotransmitera često dovode do neželjenih efekata među kojima je i povećanje tjelesne težine. Antidepresivi uzrokuju gojaznost kroz centralne i periferne efekte (Gill i sar., 2020).

Tako, TCA uzrokuju povećanje tjelesne težine blokadom histaminskih i muskarinskih receptora. Lijekovi koji blokiraju histaminske H1 receptore uzrokuju smanjenje sitosti te povećanje potreba za unošenjem karbohidrata putem hrane. Ovo dovodi do kalorijskog suficita i posljedično gojaznosti. Nadalje, blokada muskarinskih receptora uzrokuje povećanje apetita što dodatno potencira povećanje tjelesne težine (Gill i sar., 2020).

Promjene u nivou serotonina osnova su djelovanja mnogih antidepresiva uključujući SSRI. Pokazano je da lijekovi koji inhibiraju ponovno preuzimanje serotonina uzrokuju ili smanjenje ili povećanje tjelesne težine, ovisno o dužini terapije. Akutna primjena ovih lijekova izaziva anoreksični

efekat dovodeći do gubitka tjelesne težine dok hronična primjena (≥ 12 mjeseci) dovodi do povećanja tjelesne težine uslijed povećanja apetita (Gill i sar., 2020).

Antidepresivi iz grupe MAOI uzrokuju gojaznost izazivajući hipoglikemiju, što za posljedicu ima stimulaciju apetita te povećan unos kalorija hranom (Gill i sar., 2020).

6. ANTIPILEPTICI

Klinički značajno povećanje tjelesne težine pokazuje nekoliko antiepileptika uključujući konvencionalne lijekove kao što su valproat i karbamazepin, te novije antiepileptike kao što su gabapentin, pregabalin i vigabatrin (Biton, 2003; Verhaegen i Van Gaal, 2017).

Od pomenutih, najviše istraživanja uticaja na tjelesnu težinu provedeno je sa valproatom (Biton, 2003). U dvostruko-slijepom kliničkom ispitivanju koje je trajalo godinu dana pokazano je da valproat uzrokuje prosječno povećanje tjelesne težine +2 kg. Osim za epilepsiju, valproat je indiciran i za bipolarnu poremećaje te prevenciju migrene (Ben-Menachem, 2007). Tačan mehanizam kojim valproat uzrokuje gojaznost nije razjašnjen. Predloženo je nekoliko mehanizama kao što su povećanje sekrecije inzulina i proinzulina, povećana potreba za unošenjem karbohidrata putem hrane, smanjena potrošnja energije, smanjen nivo leptina te smanjena beta-oksidacija masnih kiselina uslijed nedostatka karnitina (Biton, 2003).

Karbamazepin je također povezan sa povećanjem tjelesne težine kao neželjenim efektom. Mehanizam kojim pomeniti antiepileptik povećava tjelesnu težinu je također nepoznat. Smatra se da nastaje kao posljedica edema ali i udruženog povećanja apetita (Biton, 2003).

7. ANTIHIPERTENZIVI

Hipertenzija je često udružena sa gojaznošću ali i dijabetes melitusom tip 2, tako da lijekovi koji uzrokuju povećanje tjelesne težine ili imaju druge metaboličke efekte predstavljaju rizik po pacijente koji su gojazni (Verhaegen i Van Gaal, 2017). Na sreću, većina lijekova iz grupe antihipertenziva nemaju značajan utjecaj na tjelesnu težinu ili je čak smanjuju. Od ranije je poznato da beta-blokatori uzrokuju povećanje tjelesne težine, i to atenolol (-0,5 do +3,4 kg), propranolol (-0,5 do +2,3 kg) i metoprolol (+1,2 do 2,0 kg) (Wharton i sar., 2018).

Potencijalni mehanizam kojim beta-blokatori uzrokuju povećanje tjelesne težine jeste smanjenje potrošnje energije od 4-9%. U usporedbi sa drugim antihipertenzivima, beta-blokatori smanjuju bazalni metabolizam za 12% u pretilih bolesnika sa hipertenzijom. Također, poznato je da beta-blokatori inhibiraju lipolizu kao odgovor na adrenergičku stimulaciju, što otežava pacijentima gubitak težine. Konačno, antagonisti beta-adrenergičkih receptora mogu uzrokovati umor sprečavajući pacijente da vježbaju (Verhaegen i Van Gaal, 2017).

Postoje brojne studije koje povezuju beta-blokatore sa disglukemijom i nastankom dijabetes melitusa, čak i bez značajnog povećanja tjelesne težine. Kod pacijenata kod kojih postoji visok rizik za nastanak metaboličkih nuspojava, prednost se daje beta-blokatorima sa vazodilatatornim efektom kao što su nebivolol i karvedilol (Verhaegen i Van Gaal, 2017).

8. PREVENCIJA I MENADŽMENT GOJAZNOSTI UZROKOVANE LIJEKOVIMA

Mjere za prevenciju i menadžment gojaznosti uzrokovane lijekovima mogu se općenito klasifikovati kao farmakološke i nefarmakološke mjere. Farmakološke mjere podrazumijevaju promjenu terapije ili uključivanje lijekova za liječenje gojaznosti. Nefarmakološke mjere sastoje se od modifikacije načina života i kognitivno-bihevioralnih strategija (Dayabandara i sar., 2017).

Promjene u prehrani i fizičkoj aktivnosti mogu značajno smanjiti povećanje tjelesne težine koje je posljedica lijekova. Ako promjene načina života same po sebi ne dovedu do željenog gubitka težine, treba razmotriti promjenu terapije (Wharton i sar., 2018).

Zamjenu lijeka treba provesti nakon pažljivog razmatranja rizika od recidiva i to u dogovoru sa pacijentom (Dayabandara i sar., 2017). Kako je gojaznost povezana sa brojem lijekovima, ljekari bi trebali težiti propisivanju lijekova sa povoljnijim ishodima na tjelesnu težinu pacijenta. Uz brojne dokaze o zdravstvenom riziku prekomjerne tjelesne težine, važno je razgovarati i procijeniti ovu potencijalnu nuspojavu sa pacijentom kada mu se propisuje lijek (Wharton i sar., 2018).

Uvođenje lijekova protiv gojaznosti primjenjuje se ukoliko nefarmakološke mjere nisu dovoljne te ukoliko zamjena terapije nije izvediva. Nekoliko lijekova pokazuje ovakav efekat. Metformin ima najviše dokaza o

efikasnosti, dok su topiramata, sibutramin, aripiprazol i reboksetin također efikasni. Ovi lijekovi sprečavaju ili liječe gojaznost različitim mehanizmima. Na primjer, metformin povećava osjetljivost na inzulin, dok aripiprazol, metformin i sibutramin smanjuju nivo serumskih lipida (Dayabandara i sar., 2017).

9. ZAKLJUČAK

Mnoge grupe lijekova kao neželjeni efekat uzrokuju povećanje tjelesne težine. Mehanizmi kojima ovi lijekovi uzrokuju gojaznost nisu sasvim razjašnjeni. Većina lijekova uzrokuje povećanje tjelesne težine kroz potenciranje anaboličkih efekata inzulina ili mijenjanjem nivoa leptina i grelina. U posebno rizičnu grupu pacijanata za razvoj gojaznosti spadaju oboljeli od dijabetesa te psihijatrijski pacijenti. Kako se radi o kompleksnom i veoma raširenom zdravstvenom problemu današnjice, od velike je važnosti sprečavanje i kontrola gojaznosti uzrokovane lijekovima. Tokom odabira terapije, prednost bi trebali da imaju lijekovi koji nemaju značajan efekat na tjelesnu težinu ili u slučaju već gojaznih pacijanata, lijekovi koji smanjuju tjelesnu težinu (npr. metformin).

Međutim, podaci o uticaju na tjelesnu težinu za mnoge lijekove nedostaju ili su nedovoljni, zbog čega je potrebno provesti dodatna istraživanja u cilju boljeg razumijevanja gojaznosti uzrokovane lijekovima.

10. LITERATURA

- Akalestou E, Genser L and Rutter GA (2020) Glucocorticoid Metabolism in Obesity and Following Weight Loss. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 11: 59
- Ben-Menachem E (2007) Weight issues for people with epilepsy-a review. *Epilepsia*. 48(9):42–5
- Biton V (2003) Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 17(11): 781–791
- Dayabandara M, Hanwella R, Ratnatunga S et al (2017) Antipsychotic-associated weight gain: management strategies and impact on treatment adherence. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 13: 2231–2241

- Domecq JP, Prutsky G, Leppin A et al (2015) Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 100(2): 363–70
- Gill H, Gill B, El-Halabi S et al (2020) Antidepressant Medications and Weight Change: A Narrative Review. *Obesity (Silver Spring).* 28(11): 2064–2072
- Gracious BL and Meyer AE (2005) Psychotropic-induced weight gain and potential pharmacologic treatment strategies. *Psychiatry.* 2(1): 36–42
- Lee A, Cardel M and Donahoo WT (2019) Social and Environmental Factors Influencing Obesity. *Endotext [Internet].* South Dartmouth (MA): MDText.com
- Provilus A, Abdallah M and Mcfarlane S (2011) Weight gain associated with antidiabetic medications. *Therapy.* 8: 113–120
- Safaei M, Sundararajan EA, Driss M et al (2021) A systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* 136: 104754
- Schwartz TL, Nihalani N, Jindal S et al (2004) Psychiatric medication-induced obesity: a review. *Obes Rev.* 5(2): 115–21
- Serretti A and Mandelli L (2010) Antidepressants and body weight: a comprehensive review and meta-analysis. *J Clin Psychiatry.* 71(10): 1259–72
- Singh S, Ricardo-Silgado ML, Bielinski SJ et al (2021) Pharmacogenomics of Medication-Induced Weight Gain and Antiobesity Medications. *Obesity (Silver Spring).* 29(2): 265–273
- Swarbrick M, Zhou H and Seibel M (2021) MECHANISMS IN ENDOCRINOLOGY: Local and systemic effects of glucocorticoids on metabolism: new lessons from animal models. *Eur J Endocrinol.* 185(5): R113–R129
- Vangoori Y, Suresh BS, Midde ML et al (2022) A Review on Drug Induced Obesity and Rodent Experimental Models of Obesity in Animals. *Maedica (Bucur).* 17(3): 706–713

- Verhaegen AA and Van Gaal LF (2017) Drug-induced obesity and its metabolic consequences: a review with a focus on mechanisms and possible therapeutic options. *J Endocrinol Invest.* 40(11):1165–1174
- Veyrat-Durebex C, Deblon N, Caillon A et al (2012) Central glucocorticoid administration promotes weight gain and increased 11β -hydroxysteroid dehydrogenase type 1 expression in white adipose tissue. *PLoS One.* 7(3): e34002
- Wharton S, Raiber L, Serodio KJ et al (2018) Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: a narrative review. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 11: 427–438
- WHO (2022) European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe
- Zimmermann U, Kraus T, Himmerich H et al (2003) Epidemiology, implications and mechanisms underlying drug-induced weight gain in psychiatric patients. *J Psychiatr Res.* 37(3): 193–220

ULOGA OKSIDATIVNOG STRESA U NASTANKU TIP 2 DIJABETESA KOD PRETILE PEDIJATRIJSKE POPULACIJE

Maja Malenica

*Katedra za farmaceutsku biohemiju i laboratorijsku dijagnostiku,
Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Sarajevu, Znmaja od Bosne 8, 71000
Sarajevo, Bosna i Hercegovina*

Stručni rad

SAŽETAK

Gojaznost danas predstavlja jedan od najvećih zdravstvenih problema u svijetu. Ova pandemija dostiže ogromne razmjere kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim djelovima svijeta. Međutim, ono što predstavlja još veći problem je izrazito povećanje prevalencije gojaznosti kod djece u predškolskom uzrastu, ali i kod adolescenata. Za Bosnu i Hercegovinu prevalencija gojaznosti i preuhranjenosti kod djece školskog uzrasta do 2020. godine iznosila je 22,2%, podjednako u oba spola. U posljednjih 10 godina, broj gojazne djece se povećao za oko 50%. Ovaj porast prevalencije gojaznosti u djetinjstvu dovodi do povećane incidencije dijabetesa i kardiovaskularnih poremećaja (hipertenzije, dislipidemije, ateroskleroze i koronarne arterijske bolesti), što zajedno doprinosi povećanom riziku od razvoja metaboličkog sindroma. Kao posljedica brojnih komplikacija gojaznosti, direktni medicinski troškovi liječenja gojazne djece su utrostručeni u posljednje dvije decenije. Inflamacija niskog stepena, hipoksija i oksidativni stres su prepoznati u pozadini mehanizama patogeneze gojaznosti i proizlaze iz neravnoteže između oksidansa i antioksidativnog sistema uz prevladavanje oksidativne aktivnosti. Gojaznost može izazvati sistemski oksidativni stres kroz više biohemijskih mehanizama koji uključuju mitohondrijski respiratorni lanac, metabolizam peroksisomalnih masnih kiselina, mikrosomalne reakcije citokroma P450 i nekoliko metaboličkih faktora, kao što su dislipidemija, hiperleptinemija, niska antioksidativna odbrana u masnom tkivu i hronična inflamacija. Kako gojaznost sama po sebi može inducirati sistemski oksidativni stres kroz različite biohemijske mehanizme, njegova veza s inzulinskom rezistencijom ima ključnu ulogu u patogenezi i progresiji hroničnih metaboličkih i po svom karakteru proinflamatornih bolesti. Marker oksidativnog stresa koji svoju primjenu nalaze u gojaznosti povezanoj sa tip 2 dijabetesom se mogu podijeliti na više načina. Jedan od načina je prema mjestu djelovanja slobodnih radikala. Tako se kod djelovanja na proteine određuju:

mijeloperoksidaza i proteinski proizvod napredne oksidacije, na lipide: malondialdehid (MDA), izoprostani, 4-hidroksi-2-nonenal, akrolein, na DNA: 8-hidroksi-2-deoksigvanozin (8-OHdG), te antioksidativni enzimi: katalaza, superoksid dizmutaza, paraoksinaza, glutation oksidaza i glutation oksoreduktaza.

Ključne riječi: gojaznost, tip 2 dijabetes, oksidativni stres

Autor za korespondenciju: Maja Malenica, PhD, vanredni profesor

Telefon: +387 61 218 455

E-mail: maja.malenica@ffsa.unsa.ba

THE ROLE OF OXIDATIVE STRESS IN THE DEVELOPMENT OF TYPE 2 DIABETES IN AN OBESE PEDIATRIC POPULATION

Maja Malenica

*Department of Pharmaceutical biochemistry and laboratory diagnostics,
Faculty of Pharmacy, University of Sarajevo, Zmaja od Bosne 8, 71000
Sarajevo, Bosnia and Herzegovina*

Professional paper

ABSTRACT

Obesity is one of the biggest health problems in the world today. This pandemic is reaching enormous proportions in both developed and underdeveloped parts of the world. However, what represents an even bigger problem is the marked increase in the prevalence of obesity in children of preschool age, but also in adolescents. For Bosnia and Herzegovina, the prevalence of obesity and overnutrition in school-age children by 2020 was 22.2%, equally in both sexes. In the last 10 years, the number of obese children has increased by about 50%. This increase in the prevalence of childhood obesity leads to an increased incidence of diabetes and cardiovascular disorders (hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and coronary artery disease), which together contribute to an increased risk of developing metabolic syndrome. As a result of the numerous complications of obesity, the direct medical costs of treating obese children have tripled in the last two decades. Low-grade inflammation, hypoxia and oxidative stress are recognized in the background of obesity pathogenesis mechanisms and result from an imbalance between the oxidant and antioxidant system with a predominance of oxidative activity. Obesity can cause systemic oxidative stress through multiple biochemical mechanisms that include the mitochondrial respiratory chain, peroxisomal fatty acid metabolism, microsomal cytochrome P450 reactions, and several metabolic factors, such as dyslipidemia, hyperleptinemia, low antioxidant defense in adipose tissue, and chronic inflammation. As obesity in itself can induce systemic oxidative stress through various biochemical mechanisms, its connection with insulin resistance plays a key role in the pathogenesis and progression of chronic metabolic and, by its nature, proinflammatory diseases. Oxidative stress markers that find their application in obesity associated with type 2 diabetes can be divided in several ways. One of the ways is according to the place of action of free radicals. Thus, when acting on proteins, the following are determined: myeloperoxidase and the protein product of advanced oxidation,

on lipids: malondialdehyde (MDA), isoprostanes, 4-hydroxy-2-nonenal, acrolein, on DNA: 8-hydroxy-2-deoxyguanosine (8-OHdG) , and antioxidant enzymes: catalase, superoxide dismutase, paraoxynase, glutathione oxidase and glutathione oxoreductase.

Key words: obesity, type 2 diabetes, oxidative stress

Corresponding author: Maja Malenica, PhD, Associated Professor

Phone: +387 61 218 455

E-mail: maja.malenica@ffsa.unsa.ba

Uvod

Gojaznost, kompleksna multifaktorijska bolest (stanje), definiše se kao abnormalno ili prekomjerno nakupljanje masti. Povećana količina masti u organizmu predstavlja rizik za zdravlje (Chooi i sar., 2019). Zbog nedostupnosti i visokih troškova tehnika koje izravno mjere tjelesnu masnoću, indeks tjelesne mase (*eng. Body mass index, BMI*), izveden iz tjelesne težine i visine, pojavio se kao standardna klinička mjera prekomjerne težine i gojaznosti za djecu stariju od 2 godine. Indeks tjelesne mase izračunava se dijeljenjem tjelesne težine u kilogramima sa visinom u metrima na kvadrat. Kada je riječ o gojaznosti, na osnovu indeksa tjelesne mase moguće je izvršiti podjelu djece i adolescenata (2-20 godina) u slijedeće grupe uzimajući u obzir dob i spol: prekomjerna težina (BMI između 85. i 95. percentila), gojaznost (BMI \geq 95. percentila) i ozbiljna gojaznost (BMI \geq 99. percentila ili BMI veći ili jednak od 35 kg/m²) (Kumar i sar., 2017)

Sve veća rasprostranjenost gojaznosti u cijelom svijetu predstavlja brigu, kako za zdravlje, tako i za zdravstvene sisteme jer višak kilograma povećava rizik za pojavu ozbiljnih bolesti, od kojih su najznačajnije kardiovaskularne bolesti, dijabetes i karcinomi (Wang i sar., 2011). U zemljama sa niskim dohotkom, gojaznost uglavnom pogađa odrasle osobe srednje dobi (pretežno ženski spol), dok u zemljama sa visokim dohotkom podjednako pogađa oba spola kao i sve starosne kategorije (Swinburn i sar., 2011). Prevalencija gojaznosti diljem svijeta gotovo se utrostručila između 1975. i 2020. Zapravo, 2020. godine više od 2 milijarde odraslih (39% odrasle svjetske populacije) imalo je prekomjernu tjelesnu težinu (BMI > 25), a 13% je bilo gojazno (BMI > 30) (WHO, 2022). Jedna od najrizičnijih skupina u pogledu preuhranosti i gojaznosti su populacija djece i adolescenata. Stoga, pandemija gojaznosti kako kod odraslih, tako i u mlađoj populaciji predstavlja jedan od najznačajnijih zdravstvenih problema. Povećana stopa gojaznosti dovodi do velikog zdravstvenog i ekonomskog opterećenja. Podaci i činjenice upućuju na to da će broj gojaznih osoba značajno rasti što rezultira porastom prevalencije bolesti povezanih sa gojaznošću. Smatra se da će usljed gojaznosti do 2030. godine doći do povećanja koronarne bolesti srca (*eng. Coronary heart disease, CHD*) za 97%, karcinoma za 61% i tip 2 dijabetesa (*eng. Type 2 diabetes, T2D*) za 21%. (Rodriguez-Martinez i sar., 2020) (Keaver i sar., 2013).

Prema izvještajima Svjetske Zdravstvene Organizacije (*eng. World Health Organization, WHO*) iz 2022. godine procjenjuje se da gojaznost pogađa 60% odrasle populacije i jedno od troje djece (29% dječaka i 27% djevojčica). Prekomjerna tjelesna težina i pretilost poprimile su razmjere

epidemije u europskoj regiji gdje se bilježi 7,9% djece mlađe od 5 godina koja žive s prekomjernom tjelesnom težinom ili gojaznošću. Prevalencija se privremeno smanjuje u dobi od 10 do 19 godina, gdje je svako četvrto dijete živi s prekomjernom težinom ili gojaznošću, a procjene su da se taj trend neće zaustaviti u narednih deset godina. Gojaznost se nekada smatrala problemom razvijenih zemalja, no trenutno je u velikom porastu i u srednje i slabo razvijenim zemljama, posebno u urbanim sredinama. Podaci objavljeni od strane WHO, a tiču se naše zemlje, takođe upućuju na porast broja gojazne djece dobi od 5-19 godina gdje prevalenca iznosi 22,2% (WHO, 2022).

Danas je vrlo dobro poznata izrazita metabolička aktivnost masnog tkiva jer luči brojne adipo/citokine, koji imaju proinflamatorno, proaterogeno i protrombotičko dejstvo, pa se nagomilavanje masti povezuje i sa pro-oksidativnim i pro-inflamatornim stanjem. Takva stanja doprinose brojnim poremećajima metabolizma glukoze, lipida ili/i markera inflamacije što se smatra okidačem za nastanak oksidativnog stresa. To sveobuhvatno dovodi do razvoja brojnih kompleksnih bolesti (hipertenzije, koronarne bolesti, tip 2 dijabetesa, metaboličkog sindroma) čime se direktno utječe na kvalitetu života (Marseglia i sar., 2015).

Sa etiološkog stanovišta gojaznost se smatra nasljednom bolešću s obzirom na to da se 60-80% posmatranih varijacija u tjelesnoj težini ljudskog tijela može pripisati naslijeđenim faktorima. Ipak, pokazano je i da različiti okolišni faktori, životni stil, socio-ekonomske karakteristike, te korištenje nekih lijekova mogu biti uzroci gojaznosti. Obzirom na složenost same gojaznosti, njen nastanak se ne može pripisati pojedinačnom uzorku, već je posljedica više udruženih faktora. Iako okolišni faktori zauzimaju značajnu ulogu u razvoju gojaznosti, ništa manju ulogu ne predstavljaju epigenetski faktori čije se sudjelovanje u patogenezi gojaznosti procjenjuje na oko 30–50% (Lin i Li, 2021). Još uvijek su relativno oskudna znanja o specifičnim genima koji pridonose gojaznosti i opsegu takozvanih „interakcija genetskog okruženja“. Iako je poligenetska gojaznost često izučavani tip gojaznosti, još uvijek je nedovoljno istražena povezanost pojedinačnih gena (monogena) s rizikom od gojaznosti i udruženih metaboličkih poremećaja koji mogu biti uzrok i/ili posljedica iste. Danas su istraživanja usmjerena na otkrivanje genetskih uzroka rijetkih familijarnih sindromskih tipova gojaznosti, no ista nisu prikladna za identifikaciju brojnih genetskih varijanti gojaznosti u pogledu uzročno-posljedične veze s oksidativnim stresom i inflamacijom što je usko povezano sa tip 2 dijabetesom (Wu i sar., 2010). U pristupu odabira i analize kandidatnih gena danas su dostupni različiti izvještaji i oprečni rezultati kada je u pitanju

gojazna pedijatrijska populacija. Mnoge uobičajene bolesti uočene u odraslih, posebice gojaznost, potječu još tokom razvoja, u djetinjstvu ili čak u maternici. Stoga je od vitalnog značaja razumjeti kako genski lokusi asocirani s gojaznošću, otkriveni kod odraslih, djeluju u dječijoj dobi i predstavljaju li rizik za razvoj gojaznosti u djece. Identifikacija gena i njihovih varijanti koje su uključene u patofiziologiju gojaznosti otvara nove puteve u rješavanju nejasnoća po pitanju mehanizama koji doprinose njenoj pojavi u pedijatrijskoj populaciji. Procjene nasljednosti su općenito vođene određenim pretpostavkama kao što su odsustvo interakcije gena i okoline te interakcije samih gena. Specifične su za određene populacije što ujedno odražava različitosti i samih populacija ali i okoline. Do danas je otkriveno preko 100 genskih lokusa koji se dovode u vezu s gojaznošću, ali njihova uloga još uvijek nije dovoljno poznata i intenzivno se radi na rasvjetljavanju njihove funkcije u patofiziologiji gojaznosti i uzročno posljedične veze sa metaboličkim poremećajima (dijabetes i metabolički sindrom) i oksidativnim stresom (Chesi i sar., 2015).

Povezanost oksidativnog stresa i inzulinske rezistencije u gojaznosti

Mnogobrojna istraživanja pokazuju reverzibilan odnos između gojaznosti i oksidativnog stresa gdje se još uvijek utvrđuje uzročno-posljedična veza ova dva stanja. Biohemijski procesi koji su pogođeni nastankom oksidativnog stresa usljed pojačanog adipoziteta su autooksidacija gliceraldehida, oksidativna fosforilacija, aktivacija protein kinaze C, pojačano stvaranje superoksidnih radikala pod dejstvom NADPH oksidaze, te metabolički putovi heksozamina i poliola (Manna i Jain SK, 2015). S druge strane, oksidativni stres se smatra ključnim faktorom u razvoju nastanka gojaznosti jer potiče taloženje masnog tkiva, a sama gojaznost (osobito visceralnog tipa) za razvoj inzulinske rezistencije. Mreža mehanizama koji povezuju gojaznost i cijeli niz metaboličkih poremećaja je saglediva iz više uglova, vrlo isprepletana, ali još nedovoljno razjašnjena. Ono što je dobro poznato jeste da je u stanju gojaznosti povećana količina masnog tkiva koje je okarakterisano abnormalnim upalnim odgovorom, niskim antioksidativnim kapacitetom i smanjenom inzulinskom osjetljivošću koja na kraju može dovesti do stvaranja upale, oksidativnog stresa i inzulinske otpornosti (Fernández-Sánchez i sar., 2011). Pored poticanja upale, ekspanzija masnog tkiva izaziva pojačanu proizvodnju reaktivnih kisikovih radikala (*eng. reactive oxygen species, ROS*). Njihovo stvaranje je kontinuiran fiziološki proces kojim se zadovoljavaju relevantne biološke funkcije gdje se ponašaju kao medijatori u transportu elektrona velikog broja biohemijskih reakcija, ali u biološkim sistemima imaju dvojaku ulogu. Prva je fiziološka uloga, koja podrazumijeva njihovo učešće u odbrani od infektivnih agenasa i u

određenom broju ćelijskih signalnih sistema, zatim indukciji mitoze pri niskim koncentracijama. Suprotno tome, pri visokim koncentracijama, ROS su važni medijatori oštećenja na nivou ćelijskih struktura koja uključuju lipide, proteine i nukleinske kiseline. Problem u normalnom funkcionisanju organizma nastaje onda kada se „fina“ homeostaza oksido-redukcionih procesa pomjeri u smjeru oksidacije. U tom slučaju, nivo slobodnih radikala premašuje kapacitet organizma da ih neutrališe, mijenja se oksidativni status i tijelo ulazi u zonu povećanog oksidativnog stresa, odnosno stanje povišenog rizika za nastanak mnogobrojnih metaboličkih poremećaja. Tako narušena energetska homeostaza u smjeru relativnog viška energije, kod gojaznosti, rezultira ekspanzijom adipocita i infiltracijom upalnih stanica u adipozno tkivo (Burhans i sar., 2018; Chawla i sar., 2011), što posljedično dovodi do inzulinske rezistencije (eng insulin resistance, IR) i nastanka tip 2 dijabetesa. Osim endogenih izvora za nastanak oksidativnog stresa, važnu ulogu imaju i egzogeni izvori gdje neadekvatna ishrana kao i smanjena tjelesna aktivnost zauzimaju značajno mjesto.

Oksidativni stres preko produkcije ROS predstavlja jedinstvenu vezu između različitih molekularnih poremećaja koji su prisutni u razvoju inzulinske rezistencije, disfunkcije beta ćelija i poremećaja tolerancije glukoze (Newsholme i sar., 2019). IR ima ključnu ulogu u patogenezi i progresiji hroničnih metaboličkih, po svom karakteru, proinflamatornih oboljenja jer se kao fenomen pojavljuje prije nastanka metaboličkih komplikacija. Stoga se može reći da su oksidativni stres i inflamacija ključni faktori kod progresije IR uopšteno, čime se favorizira pojava gojaznosti i T2D, a time i velikog broja komorbiditeta. Najčešći komorbiditeti koje nalazimo kod gojazne pedijatrijske populacije se reflektiraju na: kardiovaskularni sistem (hiperholesterolemija, dislipidemija i hipertenzija, metabolički sindrom), endokrini sistem (hiperinsulinemija-insulinska rezistencija, tip 2 dijabetes, neredovna menstruacija kod djevojčica, hipogonadizam, hipotireoza), mentalno zdravlje (depresija), respiratorni sistem (astma), gastrointestinalni poremećaji (nealkoholni steatohepatitis) (Minami i sar., 2015). Endokrina oboljenja, poput hipotiroidizma, deficijencije hormona rasta, insulinomi i Cushing sindrom, afektiraju nivo insulina, metabolizam glukoze i lipida što posljedično izaziva pojavu gojaznosti, ali ne doprinose u značajnoj mjeri prevalenci gojaznosti kod djece (2-3%). Hipotiroidizam dovodi do blagog porasta tjelesne težine od nekoliko kilograma i posljedično do rasta BMI od 1-2 jedinice. Kako je za djecu sa hipotiroidizmom karakteristično usporenje linearnog rasta, BMI može biti visok iako ne prelazi 95. percentil. U ovom slučaju porast tjelesne težine pripisuje se retenciji vode i edemima koji nastaju kao posljedica povećane propustljivosti kapilarnih membrana kod hipotireoze, a ne nakupljanju triglicerida što je karakteristično kod drugih

uzroka gojaznosti (Yanovski, 2015). Također je gojaznost kod djece i adoscenata sa klinički potvrđenom nealkoholnom masnom jetrom prepoznata kao hepatična komponenta metaboličkog sindroma, dok se fenomen inzulinske rezistencije povezuje sa gojaznošću asociira sa razvojem tipa 2 diabetesa i razvojem kardiovaskularnih oboljenja. Hipertenzija, visok LDL holesterol i visoke koncentracije triglicerida, inzulinska rezistencija, inflamacija, oksidativni stres i distribucija adipocitokina izlučenih u adolescenciji su povezani sa endotelnom disfunkcijom koja inducira razvoj ateroskleroze kod ove populacije (Ormazabal i sar., 2018).

Biomarkeri oksidativnog stresa asocirani sa dijabetesom i gojaznošću

Kako je već navedeno, oksidativni stres u gojaznosti izaziva brojne efekte na nivou fiziologije ćelija, a brojni biohemijski putevi i mehanizmi djelovanja su uključeni u razorne efekte hronične gojaznosti. Naime, u stanjima kada je prisutno nagomilavanje masnog tkiva usljed stvaranja slobodnih radikala dolazi do modifikacije i denaturacije na nivou proteina, povećane peroksidacije lipida, poremećaja na nivou metabolizma glutationa, promjena u aktivnosti enzima antioksidanasa i oksidativnih oštećenja nukleinskih kiselina (Vona i sar., 2019).

Danas postoji veliki broj različitih markera preko kojih se mogu pratiti promjene izazvane oksidativnim stresom na nivou pogođenih ćelija, tkiva, organa, koji se mogu koristiti za kvantifikaciju progresije gojaznosti. Svi se ovi markeri mogu podijeliti na proteinske, lipidne markere, te druge vrste biomarkera.

U biomarkere oksidativnog oštećenja na nivou proteina kod gojaznih značajno mjesto zauzimaju mijeloperoksidaza (*eng. Myeloperoxidase, MPO*) i proteinski proizvod napredne oksidacije (*eng. Advanced protein oxidation products, AOPPs*). Oba markera odražavaju stepen oštećenja na nivou strukture proteina, s tim da su AOPPs supstance proinflamatornog i prooksidativnog karaktera čija količina se nagomilava kod gojaznih sa prisutnom inzulinskom rezistencijom i time omogućava praćenje razvoja dijabetesa sa značajnim oksidativnim oštećenjem ćelija kod prisutne gojaznosti. Nadalje, gojaznost dovodi do promjena u nivoima lipidnog profila organizma čime ćelije postaju podložnije peroksidaciji lipida (Qaddoumi i sar., 2019). Povećana peroksidacija lipida se može javiti i usljed povećane glikacije proteina u stanju inzulinske rezistencije jer i glikirani proteini mogu poslužiti kao izvor slobodnih radikala. Tim procesima peroksidacije stvaraju se visoko reaktivni aldehidi među kojima su

najznačajniji: malondialdehid (eng. *Malondialdehyde (MDA)*, akrolein, 4 hidroksinonenal (eng. *Acrolein, 4-hydroxynonenal, HNE*), 4-oxo-2-nonenal (ONE) i izolevuglandin (eng. *Isolevuglandine, IsoLGs*). MDA kao biomarker raste kod gojaznih pacijenata sa i bez prisustva metaboličkog sindroma oba spola i to proporcionalno rastom BMI, te kod pacijenata sa T2D gdje odražava metaboličke promjene na nivou lipida posebno gojaznih sa razvijenim vaskularnim komplikacijama (Clark i sar., 2017). HNE kao biomarker svojom intraćelijskom akumulacijom u masnom tkivu diprinosi lipolitičkoj aktivnosti povezanom sa gojaznošću, dok povišeni nivoi izoprostana u urinu mogu predvidjeti niži rizik od nastanka gojaznosti i dijabetesa jer ispoljavaju djelovanje na oksidativni metabolizam (Guo i sar., 2017). Akrolein je najreaktivniji aldehid koji nastaje kao produkt lipidne peroksidacije i njegovo djelovanje se odnosi na antioksidativni enzim, superoksid dizmutazu, koji ima važnu ulogu u smanjenju oksidativnog stresa.

Oksidativni stres također može dovesti do oštećenja na nivou ćelija te njihove disfunkcionalnosti preko razaranja vitalnih molekula poput DNK kojoj nedostaje hemijska stabilnost. Nagomilavanjem intraćelijskog redoks stresa posljedice se reflektiraju na nivou modifikacije DNK baza, cijepanja u okviru jednolančanih ili dvolančanih molekula, te stvaranje apurinskih/apirimidinskih lezija koje su većinom toksične tj. mutagene. Uz DNK i RNK podliježe značajnim oksidativnim oštećenjima. Marker RNK oksidacije 8-Oxo-2'-deoxyguanosine (8-oxoGuo) je identifikovan kao nezavistan prediktor smrtnosti kod pacijenata sa utvrđenim i tretiranim tip 2 dijabetesom (Broedbaek i sar., 2013). U stanju izolirane pretilosti bez prisutnih komplikacija, dokazano je povećanje 8-oxoGuo (Carlsson i sar., 2020) što ukazuje da gojaznost sama po sebi povećava oksidativni stres i to kao metabolički stres (Sies i sar., 2017).

Drugu skupinu biomarkera koji su našli primjenu kod asociranosti oksidativnog stresa, T2D i gojaznosti jesu antioksidansi koji blokiraju slobodne radikale i njihov razdorni pohod na organizam. Najveći procenat ukupnih antioksidanasa u organizmu, koji imaju važnu ulogu u odbrani od ROS, čine tioli. To su organske supstance koje sadrže sulfhidrilnu grupu. Ukupni tioli su sastavljeni od intracelularnih i ekstracelularnih tiola koji u slobodnom obliku postoje kao oksidovani ili redukovani glutation ili pak kao tioli vezani za proteine. Najznačajniji predstavnik tiola vezanih za proteine je albumin. Pored njihove uloge u borbi protiv slobodnih radikala, tioli imaju

značajnu ulogu u procesu detoksifikacije, transdukciji signala i apoptozi. Jedan od najznačajnijih predstavnika tiola je glutation (*eng. glutathione, GSH*). Glutation/glutation disulfid (*eng. glutathione/glutathione disulfide, GSH/GSSG*) redoks par je tradicionalni marker izbora prilikom karakterizacije oksidativnog stresa uslijed svoje visoke koncentracije i direktne uloge antioksidansa. Uz to je i kofaktor za veliki broj antioksidantnih enzima, poput GSH peroksidaze, GSH reduktaze i GSHT transferaze. Uloga ovih enzima u nastanku komplikacija dijabetesa je dobro dokumentovana (Langhardt i sar., 2018). Sve ove uloge čine GSH sistem centralnom komponentom ćelijskog antioksidativnog odgovora. Tako pad koncentracije GSH korelira sa padom koncentracije u ukupnoj krvi, plazmi i limfoblastima u toku procesa starenja, kod dijabetesa, gojaznosti ali i brojnih drugih oboljenja poput reumatoidnog artritisa, poremećaja stečene imunodeficitarnosti i respiratornih oboljenja.

Važan endogeni antioksidativni enzim koji katabolizira vodikov peroksid, nastao dismutacijom superoksida, je katalaza (*eng. Catalase, CAT*). Ovaj enzim prevodi vodikov peroksid u vodu i kiseonik i na taj način neutralizira efekte navedenog spoja. U slučaju deficita enzima, mitohondrije masnih stanica i beta stanica pankreasa su izložene oksidativnom stresu i proizvode višak ROS koji dovodi do nefunkcionalnosti stanica, te nakupljanja masnog tkiva i pogoršanja inzulinske rezistencije (Ambad i sar., 2021). Drugim riječima, to znači da u stanju hronične gojaznosti, nedovoljna aktivnost ovog enzima vodi ka većem stvaranju ROS i RNS i aktivaciji puteva oksidativnog stresa (Sharifi-Rad i sar., 2020). Prvu liniju odbrane protiv ćelijskih oštećenja induciranih ROS u reakciji prevođenja superoksida u molekularni kiseonik i peroksid je superoksid dizmutaza (*eng. Superoxide dismutase, SOD*). Izrazito smanjenje aktivnosti SOD se pojavljuje kod intraabdominalne gojaznosti uz prisutnu inzulinsku rezistenciju usljed peroksidacije lipida i progresivne enzimske glikacije (Gunawardena i sar., 2019).

Antioksidativni enzim čija aktivnost djeluje na smanjeno nakupljanje lipidnih peroksida na lipoproteinu niske gustoće (LDL), s obzirom na svoju sposobnost metaboliziranja hidroperoksida, je paraoksonaza 1 (*eng. Paraoxonase 1 (PON1)*) (Koncsos i sar., 2010). Vjeruje se da PON1 doprinosi antiaterogenom i protuupalnom svojstvu HDL-a; razgrađuje lipidne perokside, smanjuje HDL osjetljivost na peroksidaciju, glikaciju i homocisteinilaciju (Zhou i sar., 2013). Zbog toga se dejstvo ovog enzima dovodi u blisku vezu sa oboljenjima kao što su: T2D, hiperholesterolemija,

kardiovaskularne komplikacije i bubrežna oboljenja. U bolesnika sa T2D, smanjena aktivnost PON1 smatra se glavnim uzrokom disfunkcionalnog HDL-a u čime mu slabi antioksidacijski učinak (Mastorikou i sar., 2008). Obzirom na ulogu hiperglikemije u izazivanju oksidativnog stresa direktnim smanjenjem prirodnih antioksidansa i olakšavanjem proizvodnje ROS, nagađa se da su zaštitni učinci aktivnosti PON1 protiv peroksidacije LDL važniji kod pacijenata s T2D nego u osoba bez dijabetesa. U gojaznosti, usljed manjeg broja studija i nedosljednih rezultata, umjesto praćenja PON aktivnosti, predloženo je mjerenje aktivnosti PON1 kao što su (esteraze i arilesteraze). Međutim različiti rezultati su također dobiveni kada je mjerena aktivnosti PON1 u bolesnika s gojaznošću, metaboličkim sindromom ili inzulinskom rezistencijom, ali bez T2D. Ti rezultati su ukazali na negativnu korelaciju aktivnosti PON1 s morbidnom pretilošću (Bajnok i sar., 2007) i metaboličkim sindromom, slične aktivnosti PON1 u pretilih osoba bez dijabetesa u usporedbi s kontrolnim nivoima (Tabur i sar., 2010). Usljed nekonzistentnih rezultata, povezanost aktivnosti PON1 sa gojaznošću sa i bez dijabetesa još uvijek nije dovoljno objašnjena, te su potrebna dodatna ispitivanja. Enzim čija uloga se ogleda u antioksidativnim učincima metaboličkih poremećaja, kao što su gojaznost i T2D, je ksantinoksidaza (*eng. Xantineoxidase, XO*). Istraživanja do sada su potvrdila rast njegove aktivnosti kod dijabetesa i gojaznosti, gdje je uočeno da redukcija tjelesne mase za 5 kg dovodi do smanjenja aktivnosti XO za 9,8% uz prisutno smanjenje mokraćne kiseline (Tam i sar., 2016). Nadalje, ksantin oksidoreduktaza (*eng. Xanthine oxidoreductase, XOR*) se također dovodi u vezu sa patogenezom metaboličkog sindroma i gojaznosti kroz oksidativni stres i upalni odgovor izazvan s ROS. Razina XOR u serumu povezana je s omjerom triglicerid/kolesterol, HDL, glikemijom natašte, inzulinemijom natašte i indeksom IR. Osim toga, XOR je uključen u diferencijaciju i adipogenezu pre-adipocita, pa zajedno sa mokraćnom kiselinom igraju ulogu u transformaciji i proliferaciji stanica, što potvrđuje njihov doprinos u metaboličkom sindromu.

Zaključak

Gojaznost kao ozbiljan javnozdravstveni izazov 21. stoljeća predstavlja rizik od mnoštva bolesti, uključujući T2D, kardiovaskularne bolesti, neurodegenerativne bolesti, autoimune bolesti kod odraslih ali i kod pedijatrijske populacije. Posljednjih godina prepoznato je da oksidativni stres može biti mehanička veza između gojaznosti i povezanih komplikacija, budući da oksidativni stres uzrokuje oštećenje tkiva kroz promjene staničnih struktura. Prekomjerni oksidativni stres zajedno s nedostatkom

antioksidativne odbrane može objasniti prooksidativno okruženje koje se uočava kod gojaznosti te doprinosi nastanku inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma. To se ogleda kroz promjenu regulatornih faktora mitohondrijske aktivnosti, promjenu koncentracije medijatora upale povezanih s povećanim brojem i veličinom adipocita, poticanje lipogeneze, stimuliranje diferencijacije preadipocita do zrelih adipocita i regulaciju energetske homeostaze. I pored brojnih podataka koji se odnose na biomarkere oksidativnog stresa udruženih sa gojaznošću i dijabetesom, postoji daljnja potreba za ispitivanjem odnosa između slobodnih radikala i antioksidanasa kod gojaznosti i komorbiditeta koje ona izaziva. Posebno su interesantna istraživanja mehanizama putem kojih oksidativni stres stimulira razvoj gojaznosti te ova tema ostaje u naučnim krugovima i dalje predmetom istraživanja.

Literatura

1. Chooi YC, Ding C, Magkos F (2019) The epidemiology of obesity. *Metabolism* 92:6-10
2. Kumar S, Kelly AS (2017) Review of Childhood Obesity: From Epidemiology, Etiology, and Comorbidities to Clinical Assessment and Treatment. *Mayo Clin Proc* 92(2):251-65
3. Wang YC, McPherson K, Marsh T et al (2011) Health and economic burden of the projected obesity trends in the USA and the UK. *Lancet* 378(9793):815-25
4. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD et al (2011) The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet* 378(9793):804-14.
5. World Health Organization (2022) Childhood overweight and obesity Net Prints. <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Accessed 24 March 2023
6. Rodriguez-Martinez A, Zhou B, Sophiea MK et al (2020) Height and body-mass index trajectories of school-aged children and adolescents from 1985 to 2019 in 200 countries and territories: A pooled analysis of 2181 population-based studies with 65 million participants *Lancet* 396(10261):511–1524
7. Keaver L, Webber L, Dee A et al (2013) Application of the UK foresight obesity model in Ireland: the health and economic consequences of projected obesity trends in Ireland. *PLoS One* 8(11):e79827

8. Marseglia L, Manti S, D'Angelo G et al (2015) Oxidative Stress in Obesity: A Critical Component in Human Diseases. *Int J Mol Sci* 16(1):378-400
9. Lin X, Li H (2021) Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front Endocrinol (Lausanne)* 12:706978. doi: 10.3389/fendo.2021.706978
10. Wu L, Xi B, Zhang M et al (2010) Associations of six single nucleotide polymorphisms in obesity-related genes with BMI and risk of obesity in Chinese children. *Diabetes* 59(12):3085–3089
11. Chesi A, Grant SFA (2015) The genetics of pediatric obesity. *Trends Endocrinol Metab* 26(12):711–721
12. Manna P, Jain SK (2015) Obesity, Oxidative Stress, Adipose Tissue Dysfunction, and the Associated Health Risks: Causes and Therapeutic Strategies. *Metab Syndr Relat Disord* 13(10):423-444
13. Fernández-Sánchez A, Madrigal-Santillán E, Bautista M et al (2011) Inflammation, oxidative stress, and obesity. *Int J Mol Sci* 12(5):3117-32
14. Burhans MS, Hagman DK, Kuzma JN et al (2018) Contribution of Adipose Tissue Inflammation to the Development of Type 2 Diabetes Mellitus. *Compr Physiol* 9(1):1-58
15. Chawla A, Nguyen KD, Goh YP (2011) Macrophage-mediated inflammation in metabolic disease. *Nat Rev Immunol* 11(11):738-49
16. Newsholme P, Keane KN, Carlessi R et al (2019) Oxidative stress pathways in pancreatic β -cells and insulin-sensitive cells and tissues: importance to cell metabolism, function, and dysfunction. *Am J Physiol Cell Physiol* 317:C420–C433 doi:10.1152/ajpcell.00141.2019.
17. Minami Y, Takaya R, Takitani K et al (2015) Association of thyroid hormones with obesity and metabolic syndrome in Japanese children. *J Clin Biochem Nut* 57(2):121-128
18. Yanovski JA (2015) Pediatric obesity. *Appetite* 93:3-12 doi: 10.1016/j.appet.2015.03.028
19. Ormazabal V, Nair S, Elfeky O et al (2018) Association between insulin resistance and the development of cardiovascular disease. *Cardiovasc Diabetol* 17(1):122. doi: 10.1186/s12933-018-0762-4
20. Vona R, Gambardella L, Cittadini C et al (2019) Biomarkers of Oxidative Stress in Metabolic Syndrome and Associated Diseases. *Oxid Med Cell Longev* 5;2019:8267234. doi: 10.1155/2019/8267234

21. Qaddoumi MG, Alanbaei M, Hammad MM et al (2020) Investigating the Role of Myeloperoxidase and Angiopoietin-like Protein 6 in Obesity and Diabetes. *Sci Rep* 10;10(1):6170. doi: 10.1038/s41598-020-63149-7
22. Clark VL, Gibson PG, Genn G (2017) Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology* 22(7):1262-1275
23. Guo L, Zhang XM, Zhang YB (2017) Association of 4-hydroxynonenal with classical adipokines and insulin resistance in a Chinese non-diabetic obese population. *Nutr Hosp* 30;34(2):363-368
24. Broedbaek K, Siersma V, Henriksen T et al (2013) Association between urinary markers of nucleic acid oxidation and mortality in type 2 diabetes: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 36(3):669-76
25. Carlsson ER, Fenger M, Henriksen T et al (2020) Reduction of oxidative stress on DNA and RNA in obese patients after Roux-en-Y gastric bypass surgery—An observational cohort study of changes in urinary markers. *PLoS ONE* 15(12):e0243918. doi: 10.1371/journal.pone.0243918
26. Sies H, Berndt C, Jones DP (2017) Oxidative Stress. *Annu Rev Biochem* 86(1):715–48
27. Langhardt J, Flehmig G, Klötting N et al (2018) Effects of Weight Loss on Glutathione Peroxidase 3 Serum Concentrations and Adipose Tissue Expression in Human Obesity. *Obes Facts* 11:475-490
28. Ambad RS, Butola LK, Bankar N et al (2021) Clinical Correlation Of Oxidative Stress And antioxidant In Obese Individuals. *Eur J Mol Clin Me* 8(1):349-355
29. Sharifi-Rad M, Anil Kumar NV, Zucca P et al (2020) Lifestyle, Oxidative Stress, and Antioxidants: Back and Forth in the Pathophysiology of Chronic Diseases. *Front Physiol* 11:694. doi.org/10.3389/fphys.2020.00694
30. Gunawardena HP, Silva K.D.R.R, Sivakanesanb R et al (2019) Increased lipid peroxidation and erythrocyte glutathione peroxidase activity of patients with type 2 diabetes mellitus: Implications for obesity and central obesity. *Obesity Med* 15. doi.org/10.1016/j.obmed.2019.100118.

31. Koncsos P, Seres I, Harangi M et al (2010) Human Paraoxonase-1 Activity in Childhood Obesity and Its Relation to Leptin and Adiponectin Levels. *Pediatr Res* 67:309–313
32. Zhou C, Cao J, Shang L et al (2013) Reduced Paraoxonase 1 Activity as a Marker for Severe Coronary Artery Disease. *Dis Markers* 35(2):97-103
33. Mastorikou M, Mackness B, Liu Y et al (2008) Glycation of paraoxonase-1 inhibits its activity and impairs the ability of high-density lipoprotein to metabolize membrane lipid hydroperoxides. *Diabet Med* 25(9):1049-1055
34. Bajnok L, Csongradi E, Seres I et al (2007) Relationship of adiponectin to serum paraoxonase1. *Atherosclerosis* 197:363-367
35. Tabur S, Torun AN, Sabuncu T et al (2010) Non-diabetic metabolic syndrome and obesity do not affect serum paraoxonase and arylesterase activities but do affect oxidative stress and inflammation. *Eur J Endocrinol* 162(3):535-41
36. Tam HK, Kelly AS, Fox CK et al (2016) Weight Loss Mediated Reduction in Xanthine Oxidase Activity and Uric Acid Clearance in Adolescents with Severe Obesity. *Child Obes* 12(4):286-91

**PREGLEDNI
RADOVI/REVIEW PAPER**

FITOTERAPIJA U PREVENCIJI I LIJEČENJU DIJABETESA

Lamija Kolarević¹, Ermina Cilović Kozarević¹

¹*Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vežagića 8,
75000 Tuzla, BiH*

Pregledni rad

SAŽETAK

Metabolički sindrom je skup visokorizičnih faktora, koji, prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (SZO), vode razvoju kardiovaskularnih oboljenja i dijabetesa. Dijabetes i hipertenzija su dvije najzastupljenije hronične bolesti u svijetu. Konvencionalni tretman dijabetesa se oslanja na lijekove koji održavaju razinu glukoze u krvi stabilnom i u prihvatljivom rasponu. Nedostatak konvencionalnih lijekova za dijabetes predstavlja potencijalni problem, koji može biti zdravstveni rizik za pacijente. Novija istraživanja se usmjeravaju na otkriće novih lijekova i metoda prevencije ovog oboljenja. U posljednje dvije do tri decenije došlo je do eksponencijalnog rasta istraživanja i korištenja ljekovitog bilja. Rezultat tih istraživanja je doveo do naučne potvrde o efikasnosti i sigurnosti upotrebe određenih droga u regulaciji dijabetesa, te opravdanosti njihove upotrebe kod antidijabetičkog djelovanja. U ovom radu urađen je osvrt na literaturne podatke i rezultate studija o drogama koje posjeduju antidijabetičko djelovanje, kao i njihov mogući mehanizam djelovanja. Obzirom da pacijenti koriste ove proizvode, nekada i samoinicijativno, neophodno je da zdravstveni radnici razumiju način djelovanja prirodnih ljekovitih supstanci i preparata na biljnoj bazi, kao i moguće neželjene efekte ili interakcije sa klasičnom farmakološkom terapijom.

Ključne riječi: dijabetes, fitoterapija, ljekovite biljke

Autor za korespondenciju: mr.ph. Lamija Kolarević

Telefon: +387 62 433 160

E-mail: lamija.kolarevic@untz.ba

PHYTOTHERAPY IN THE PREVENTION AND TREATMENT OF DIABETES

Lamija Kolarević¹, Ermina Cilović Kozarević¹

¹ Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina

Review paper

SUMMARY

Metabolic syndrome is a set of high-risk factors, which, according to the World Health Organization (WHO), lead to the development of cardiovascular diseases and diabetes. Diabetes and hypertension are the two most common chronic diseases in the world. Conventional diabetes treatment relies on medications that keep blood glucose levels stable and within an acceptable range. The lack of conventional drugs for diabetes is a potential problem, which can be a health risk for patients. Newer research is focused on the discovery of new drugs and methods of prevention of this disease. In the last two to three decades, there has been an exponential growth in the research and use of medicinal plants. The result of these studies led to scientific confirmation of the effectiveness and safety of the use of certain drugs in the regulation of diabetes, and the justification of their use in antidiabetic activity. In this paper, a review of literature data and results of studies on drugs that have antidiabetic activity, as well as their possible mechanism of action, was made. Given that patients use these products, sometimes on their own initiative, it is necessary for health professionals to understand the mode of action of natural medicinal substances and plant-based preparations, as well as possible side effects or interactions with classical pharmacological therapy.

Key words: diabetes, phytotherapy, medicinal plants

Corresponding author: mr.ph. Lamija Kolarević

Phone: +387 62 433 160

Email: lamija.kolarevic@untz.ba

UVOD

Koncept metaboličkog sindroma (MS) je predmet opširnog proučavanja u naučnoj zajednici. Ovaj sindrom objedinjuje skup metaboličkih poremećaja koji se očituju kao gojaznost, povišeni krvni pritisak, visok nivo holesterola i inzulinska rezistencija. Povezan je s povećanim rizikom od pojave dijabetesa tipa 2 i kardiovaskularnih bolesti, te pogađa oko 25% svjetske odrasle populacije, pri čemu žene imaju veći rizik od razvoja ovog sindroma (Governal i sar., 2018). Dijabetes i hipertenzija su dvije najzastupljenije hronične bolesti u svijetu, koje sa sobom nose ozbiljne zdravstvene rizike. Dijabetes obuhvata grupu poremećaja, kod kojih je narušena sposobnost organizma da pretvara glukozu u energiju (Eddouks, 2016). Hiperglikemija je uobičajena posljedica nekontroliranog dijabetesa i vremenom dovodi do ozbiljnog oštećenja mnogih tjelesnih sistema, posebno nerava i krvnih sudova. Konvencionalni tretman dijabetesa se oslanja na lijekove koji održavaju razinu glukoze u krvi stabilnom i u prihvatljivom rasponu. U efikasnom liječenju dijabetes melitusa koriste se različite terapijske strategije, koje se općenito mogu kategorizirati u:

1. Farmakološki pristup
2. Nefarmakološki pristup

Povećanje incidence dijabetes melitusa tipa 2, posebno u zemljama u razvoju, zajedno sa neželjenim efektima antidijabetskih lijekova, istaklo je potrebu za učinkovitijim, sigurnijim i jeftinijim pristupima liječenju. Novija istraživanja se usmjeravaju na otkriće novih lijekova i metoda liječenja. Osim konvencionalnih lijekova, lijekovi na biljnoj bazi se već dugo koriste i važni su za oko 75-80% svjetske populacije, uglavnom u zemljama u razvoju (Dragičević, 2021; Tran i sar., 2020). Ljekovito bilje oduvijek je bilo važan izvor za pronalaženje novih aktivnih principa i lijekova. U posljednje dvije do tri decenije došlo je do eksponencijalnog rasta istraživanja i korištenja ljekovitog bilja (Ghorbani, 2013). Danas postoji puno naučnih dokaza koji potvrđuju da mnoge ljekovite biljke imaju koristan antidijabetski učinak. Većina literaturnih navoda se odnosi na studije provedene na *in vitro* i *in vivo* modelima, mada je sve više kliničkih studija koje ukazuju da mnoge droge i njihovi pripravci mogu biti od značaja za primjenu u praksi (Ghorbani, 2013). Terapijsko djelovanje droga pripisuje se sekundarnim metabolitima, poput polifenola, glikozida, alkaloida, terpenoida, karotenoida, tanina, saponina i ostalih za koje se smatra da doprinose antidijabetskoj aktivnosti. (Sudhakar i sar., 2021; Tran i sar., 2020).

Mehanizmi djelovanja, kako konvencionalnih, tako i biljnih lijekova za snižavanje koncentracije glukoze u krvi su:

1. stimulacija beta-ćelija pankreasa i pojačano oslobađanje inzulina;
2. inhibicija djelovanja hormona koji povećavaju koncentraciju glukoze u krvi;
3. veća osjetljivost inzulinskih receptora;
4. supresija glukoneogeneze u jetri
5. inhibicija glikogenolize u jetri;
6. povećana iskoristivost glukoze u tkivima i organima (Dragičević, 2021; R. Gupta, 2018; Tran i sar., 2020).

Moderni koncept istraživanja u oblasti fitoterapije podrazumijeva određivanje aktivnih sastojaka, mehanizma djelovanja i doze potrebne za odgovarajući učinak, kao i sigurnost njihove primjene (Devangan i sar., 2021; Eddouks, 2016).

Ovaj rad predstavlja pregled droga koje posjeduju dokazano antidijabetičko djelovanje, pripisano izolovanim i identifikovanim aktivnim fitokonstituentima, kao i njihov mogući mehanizam djelovanja. Urađen je osvrt na biljne vrste koje se mogu naći i koriste se na prostoru Balkana. Obzirom da pacijenti koriste ove proizvode, nekada i samoinicijativno, neophodno je da zdravstveni radnici razumiju način djelovanja ovih droga, kao i moguće neželjene efekte ili interakcije sa klasičnom farmakološkom terapijom.

Borovnica - Vaccinium myrtillus L.

Ljekovita biljka iz porodice Ericaceae, koja se nalazi na planinama i u šumama Evrope i sjevera SAD. Smatra se da plodovi i listovi borovnice imaju antidijabetičko djelovanje (Chehri i sar., 2022). Ukazalo se na pozitivan uticaj suplementacije plodom borovnice na metaboličke abnormalnosti, tačnije hiperglikemijske i hiperlipidemijske efekte izazvane aloksanom, koji se koristi za induciranje dijabetesa kod eksperimentalnih miševa (Asgary i sar., 2016). Plodovi borovnice su bogati bioaktivnim fitospojevima, kao što su antocijanini, flavonoidi, kumarini, steroli, triterpenoidi, pektini, alkaloidi, kvercetin, katehini, tanini, vitamini itd. (Asgary i sar., 2016; Su, 2012). Antocijanini, posebno mirtilin, su neki od najaktivnijih hipoglikemijskih sastojaka borovnice (Asgary i sar., 2016). Za izradu fitopreparata koriste se obogaćeni ekstrakti ploda borovnice koji sadrže i do 70% antocijana (Kovačević, 2004). Navedeni fitospojevi posjeduju antioksidativno i antidijabetičko djelovanje, što plod borovnice čini potencijalnim suplementom za dijabetes melitus (Asgary i sar., 2016). Osim plodova, ekstrakti lista borovnice tradicionalno se koriste u narodnoj medicini za ublažavanje simptoma dijabetes melitusa. Pri ispitivanju na

štakorima vodenoalkoholni ekstrakt lista je apliciran oralno i utvrđeno je da opadaju nivoi glukoze, ali i triglicerida u plazmi (Cignarella i sar., 1996; Dročić i sar., 2020; Ștefănescu i sar., 2023). Listovi borovnice sadrže mnoštvo polifenolnih spojeva za koje se pretpostavlja da su odgovorni za većinu njegovih terapijskih učinaka. (Cignarella i sar., 1996; Dročić i sar., 2020; Ștefănescu i sar., 2023). U Evropskoj, kao i u Britanskoj farmakopeji, postoje tri monografije koje se odnose na plodove borovnice (plod borovnice, svjež; plod borovnice, sušen; svježi suhi ekstrakt ploda borovnice, rafiniran i standardiziran).

Kopriva – Urtica dioica L.

Kopriva pripada porodici Urticaceae i poznata je po svom širokom spektru bioloških aktivnosti, poput antiinflamatornog, hipoglikemijskog, antiproliferativnog, imunomodulatornog, diuretičkog, antimikrobnog, antioksidativnog i dr. (Ziaei i sar., 2020). U tradicionalnoj medicini koriste se svi dijelovi koprive, te se pripremaju pripravci, poput praha, infuza (biljni čaj), suhog ekstrakta, dekokta ili svježeg soka. U farmakopejama se mogu naći monografije lista, nadzemnog izdanka i korijena koprive. Učinak suplementacije pripravcima lista koprive na dijabetes melitus tip 2 razmatran je u nekoliko randomiziranih kliničkih ispitivanja na ljudima. *In vitro* i *in vivo* studije na životinjama ukazuju na hipoglikemijsku aktivnost koprive (Ziaei i sar., 2020; El Haouari i Rosado, 2019). Međutim, rezultati dobijeni studijama su se pokazali kontradiktornim, obzirom da poboljšanje biohemijjskog ishoda, oboljelih od dijabetesa, nije zabilježeno u svim studijama. Potrebno je provesti analizu koja bi sumirala učinak suplementacije pripravcima koprive na markere glikemijske kontrole kod pacijenata sa ovim oboljenjem (Ziaei i sar., 2020). Antidijabetički i kardiovaskularni efekti pripisuju se različitim klasama spojeva, kao što su polifenoli, triterpeni, steroli, flavonoidi i lektin (El Haouari i Rosado, 2019). Tačan mehanizam djelovanja bioaktivnih spojeva koji se nalaze u koprivi nije u potpunosti razjašnjen, ali se sugerije da metaboliti koprive utiču na apsorpciju glukoze u crijevima, kao i na apsorpciju glukoze u perifernim tkivima. Pretpostavlja se da inhibira α -amilazu i α -glukozidazu, pa shodno tome, smanjuje crijevnu apsorpciju glukoze (Ziaei i sar., 2020).

Piskavica - Trigonella foenum-graecum L.

Piskavica, biljna vrsta porodice Fabaceae, nedavno je privukla pažnju naučnika iz cijelog svijeta. Porijeklom je iz istočne Evrope i Azije, ali se sada široko uzgaja u cijelom svijetu, zbog ljekovitosti listova i sjemenki. Piskavica se kroz historiju koristila za liječenje raznih stanja, uključujući

simptome menopauze, probavne smetnje, kao i za induciranje porođaja (Eddouks, 2016). Također se koristi zbog hipoglikemijskog djelovanja. Nekoliko nezavisnih kliničkih i eksperimentalnih studija potvrdilo je antidijabetičko djelovanje sjemenki piskavice. Ispitivana je aktivnost vodenih, etanolnih i vodenoalkoholnih ekstrakata sjemenki, te praha sjemenki piskavice (Ghorbani, 2013). Sugerise se da je antidijabetički učinak sjemenki dat inhibicijom apsorpcije glukoze u crijevima, povećanom sekrecijom inzulina i povećanom perifernom iskoristivošću glukoze (Ghorbani, 2013; Eddouks, 2016). Hipoglikemijski učinak sjemena piskavice dokazan je na ćelijskim kulturama, životinjskim modelima i kliničkim studijama. U studijama na ljudima, prijavljeni su benefiti sjemenki piskavice u liječenju oba tipa dijabetesa (Ghorbani, 2013). Pokazalo se da etanolni ekstrakt delipidiranog sjemena piskavice, može sniziti razinu glukoze u krvi, kao i razinu ukupnog holesterola i triglicerida (Yella i sar., 2019). Sjemenke piskavice su bogate aminokiselinama - lizinom i L-triptofanom. Sadrže alkaloid trigonelin, steroidne saponine i vlakna. Pretpostavlja se da su steroidni saponini i vlakna važni u snižavanju razina holesterola i glukoze, kroz modulaciju aktivnosti ključnih jetrenih enzima (glukokinaza, heksokinaza), koji regulišu metabolizam ugljikohidrata i lipida (Eddouks, 2016.; Raju i sar., 2001; Sauvaire i sar., 1991). Moguće nuspojave piskavice, nakon *per os* primjene, uključuju iritaciju želuca, koja se može manifestirati kao nadimanje i dijareja. S obzirom na dugu historiju upotrebe pri izazivanju porođaja, trudnicama sa dijabetesom se strogo savjetuje da ne koriste preparate piskavice (Eddouks, 2016).

Crveni luk – Allium cepa L.

Široko rasprostranjena biljna vrsta, čije se svježe ili osušene lukovice koriste zbog hranjivih i ljekovitih svojstava. Farmakološki aktivni sastojci pokazuju učinke širokog spektra, poput antioksidativnog, imunoprotektivnog, antikancerogenog, hepatoprotektivnog, neuroprotektivnog itd. (Galavi i sar., 2021). Na nekoliko životinjskih modela pokazalo se da različite frakcije praha osušenog luka pokazuju hipoglikemijsko djelovanje (Ghorbani, 2013; Eddouks, 2016). Aminokiselina S-metilcistein sulfoksid, koja je izolovana iz lukovice, najvećim dijelom je odgovorna za antidijabetičko djelovanje ove droge. S-metilcistein sulfoksid ispoljava antidijabetičko djelovanje na 3 različita načina: stimulira proizvodnju inzulina u tijelu; ometa apsorpciju glukoze; pomaže u efikasnom iskorištavanju inzulina (Tran i sar., 2020). Također, identificirani su ostali sekundarni metaboliti, uključujući flavonoide, fitosterole i saponine. Antidijabetički efekti uočavaju se kod različitih preparata crvenog luka, a to su ekstrakti, sok, liofilizirani prah i esencijalno ulje (Governata i sar., 2018).

Bijeli luk, češnjak – Allium sativa L.

Bijeli luk nije samo tradicionalni začín, nego ima i terapijski efekat kod bolesti poput ateroskleroze, kardiovaskularnih bolesti, hiperlipidemije, hipertenzije, karcinoma itd. Sadrži vlakna, te razne biološki aktivne sastojke poput organskih spojeva sumpora, saponina, fenolnih spojeva, fitosterola i polisaharida. Glavni identificirani aktivni sastojak u bijelom luku je aliin (S-alil cistein sulfoksid), koji posjeduje potencijal u prevenciji dijabetesa i poremećaja metabolizma lipida (Zhai i sar., 2018). Zabilježeno je da aliin učinkovito kontrolíše komplikacije peroksidacije lipida kod dijabetes melitusa. Smatra se da je hipoglikemijski učinak aliina uzrokovan njegovim djelovanjem na pojačanu sekreciju inzulina iz beta ćelija pankreasa (Augusti i Sheela, 1996). U jednom randomiziranom kliničkom ispitivanju, otkriveno je da inkapsulirani ekstrakt bijelog luka značajno smanjuje nivo glukoze natašte kod liječenih ispitanika učesnika u studiji (Eddouks, 2016).

Sveti bosiljak – Ocimum sanctum L.

Biljka iz porodice Lamiaceae, poznata kao kraljevski začín. Potíče iz Indije, a koristi se u cijelom svijetu kao kulinarski začín. Studije na životinjama pokazale su da ekstrakti biljke izazivaju hipoglikemiju (Ghorbani, 2013; Eddouks, 2016). Rezultati nekoliko kliničkih studija ukazuju na hipoglikemijsko djelovanje pulveriziranog lista svetog bosiljka (Ghorbani, 2013; Kochhar i sar., 2017; Rai i sar., 2009). Fitohemijski sastav svetog bosiljka je veoma složen. Iz listova bosiljka izolovan je eugenol, fenolni spoj kojem se pripisuju različiti učinci. Od ostalih bioaktivnih spojeva, važni su kariofilen, oleanolna kiselina, karvakrol, kafena kiselina, ursolna kiselina, apigenin, luteolin, ruzmarinska kiselina. Bogat sadržaj biljnih vlakana, posebno rastvorljivih vlakana, pokazao je pozitivan učinak u liječenju hiperglikemije. Antidijabetička aktivnost je ispitivana na različitim životinjskim modelima, ali je provedeno vrlo malo kliničkih studija. U randomiziranom kliničkom ispitivanju na pacijentima, za prah lista je dokazano da smanjuje razinu glukoze natašte i postprandijalno. Nije poznat tačan mehanizam antidijabetičke aktivnosti svetog bosiljka, ali se pokazalo da ekstrakt ove biljke može stimulirati adenilat ciklazu ili fosfatidilinozitol, te ima direktan učinak na ćelije pankreasa i oslobađanje uskladištenog inzulina (Mahajan i sar., 2013).

Ruzmarin – Rosmarinus officinalis L.

Ruzmarin je aromatična biljka, koja pripada porodici Lamiaceae, te je autohtona za područje Mediterana i Južne Amerike. Svježi i osušeni listovi se koriste kao začim, ali i u tradicionalnoj medicini. Ova biljka je privukla veliku pažnju zbog antihiperглиkemijske, antibakterijske, antikancerogene, protuupalne, antioksidativne, antitrombotičke i hepatoprotektivne aktivnosti. Zahvaljujući svojim terapijskim svojstvima, ruzmarin je pokazao značaj kod širokog spektra bolesti kao što su dijabetes melitus, respiratorni poremećaji, problemi sa želucom i upalne bolesti (Bakirel i sar., 2008). Formulacije koje se koriste su svježi i osušeni listovi, te ekstrakti ruzmarina. Primjerice, dekoka se tradicionalno koristi u tretmanu dijabetesa. U prehrambenoj industriji, alkoholni ekstrakti i eterično ulje ruzmarina se često koriste kao siguran i učinkovit prirodni antioksidans (Veenstra i Johnson, 2021). Među prirodnim antioksidansima, ruzmarin je široko prihvaćen kao jedna od vrsta s najjačim antioksidativnim djelovanjem. Ovo svojstvo veže se za polifenole, uključujući fenolne kiseline, flavonoide i terpeno. Najznačajniji predstavnici ovih spojeva su karnosolna kiselina, ruzmarinska kiselina, karnozol i rosmaridifenol. Smatra se da je antioksidativni potencijal ekstrakata djelimično odgovoran za hipoglikemijsku aktivnost ove biljne vrste (Bakirel i sar., 2008; Bourhia i sar., 2019; Naimi i sar., 2017).

Smokva – Ficus carica L.

Smokva se kultivira u tropskim i suptropskim regijama širom svijeta zbog njenih nutritivnih i medicinskih svojstava. Listovi smokve, kora, izdanci, plodovi i sjemenke tradicionalno se koriste u liječenju žutice, dijareje, nutritivne anemije i kao protuupalno sredstvo. Dekoka listova smokve se koristi kao narodni lijek za liječenje šećerne bolesti (Irudayaraj i sar., 2017). Smokva je važan izvor absisinske kiseline, za koju se pokazalo da djeluje antiinflamatorno. U jednoj kliničkoj studiji pokazalo se da je suplementacija ekstraktom ploda smokve, standardiziranim na absisinsku kiselinu, potencijalno korisna za uspostavljanje akutne postprandijalne homeostaze glukoze i inzulina, te je mogući dodatni tretman za liječenje glikemije hroničnih metaboličkih poremećaja, kao što su predijabetes i dijabetes melitus tipa 2 (Atkinson i sar., 2019). Ekstrakt listova smokve posjeduje antidijabetičko djelovanje stimulirajući proizvodnju inzulina iz beta stanica pankreasa, suprimirajući glukoneogenezu i pospješujući glikolizu, što u konačnici sprečava hiperглиkemiju (Irudayaraj i sar., 2017).

Čurekot – Nigella sativa L.

Sjemenke čurekota se vijekovima koriste kao prirodni lijek za razne bolesti. Ova biljna vrsta pokazuje hipoholesterolemične, antioksidativne i antiinflamatorne efekte. Glavni aktivni sastojci sjemena su timokinon, timohidrokinon, ditimokinon, p-cimen, karvakrol, itd. (Hadi i sar., 2021). Novijim kliničkim studijama pokazano je njegovo terapijsko djelovanje kod metaboličkog sindroma i dijabetesa (Ghorbani, 2013). Antidijabetički učinak čurekota zabilježen je u brojnim *in vivo* i *in vitro* studijama. Nekoliko mehanizama doprinosi hipoglikemijskim efektima, uključujući stimulaciju proizvodnje inzulina, povećanje osjetljivosti na inzulin i inhibiciju crijevnog enzima amilaze (Hadi i sar., 2021). Zbog terapijskih efekata, ulje čurekota se preporučuje kao dodatak terapiji dijabetesa, u kombinaciji s drugim pristupima liječenja.

Srebrena svilenica - Gymnema sylvestre R.Br.

Srebrena svilenica je drvenasta penjačica iz porodice Asclepiadaceae i široko je rasprostranjena u južnim i centralnim dijelovima Indije, Kine, Indonezije, Japana, Vijetnama, Malezije i tropske Afrike. Privukla je pažnju istraživača zbog antidijabetičkih i hipolipemijskih svojstava. Eksperimentalnim studijama dobijeni su rezultati koji ukazuju na to da alkoholni (metanolni, etanolni) i vodeni ekstrakti listova srebrene svilenice mogu poboljšati kontrolu glikemije kod dijabetesa (Pothuraju i sar., 2014). To ukazuje na mogućnost primjene pripravaka srebrene svilenice, kao dodatka terapiji inzulinom, te konvencionalnim oralnim hipoglikemijskim lijekovima (Devangan i sar., 2021; Ghorbani, 2013). Pretpostavljeno je nekoliko mehanizama koji objašnjavaju antidijabetičku aktivnost ove biljne vrste, a povezuju se sa djelovanjem gimnemske kiseline, specifičnih za srebrnu svilenicu. Smatra se da gimnemske kiseline mogu inhibirati apsorpciju glukoze u tankom crijevu. Također je uočena stimulacija stanica pankreasa, čime se povećava proizvodnja inzulina, povećana osjetljivost ćelija na inzulin, pa i inzulinska aktivnost, koja pomaže u kontroli i stabilizaciji koncentracije glukoze u krvi (Tran i sar., 2020). Rezultati istraživanja ukazuju na to da se srebrna svilenica može upotrijebiti u tretmanu hronično oboljelih od dijabetesa. Međutim, potrebno je više kliničkih studija, kako bi se u potpunosti ispitala terapijska učinkovitost i razjasnio mehanizam djelovanja na molekularnom nivou, sa standardnom dozom za dugotrajnu upotrebu.

Sinergizam antidijabetskih lijekova i biljnih droga

Pozitivne interakcije između biljnih droga i sintetskih lijekova mogu dovesti do poboljšane učinkovitosti antidijabetskih agenasa, kroz aditivno ili sinergijsko djelovanje. Ova vrsta interakcija između biljnih droga i sintetskih lijekova može rezultirati izmijenjenom farmakokinetikom i farmakodinamikom nekog lijeka. Farmakokinetičke promjene uključuju kvantitativne promjene u bubrežnom klirensu, bioraspoloživosti, distribuciji lijeka, apsorpciji itd. Mnogi antidijabetski lijekovi su supstrati izoenzima CYP450, a dokazano je da veliki broj biljnih droga utiče na sistem CYP450. Farmakodinamičke interakcije mogu modificirati djelovanje lijeka/biljne droge na različite organe, receptore ili enzime. U tabeli 1 su prikazani primjeri često korištenih biljnih droga, koje pokazuju sinergističko djelovanje sa konvencionalnim antidijabetskim lijekovima (Gupta i sar., 2017).

Tabela 1. Primjeri sinergizma biljnih droga i antidijabetskih sintetskih lijekova (Gupta i sar., 2017)

Biljna droga	Antidijabetski lijek	Efekat interakcije biljne droge i lijeka
Gorka dinja (<i>Momordica charantia</i> L.)	Metformin	- Klinički dokazano značajno smanjenje glukoze u serumu uočeno je u kombinaciji ekstrakta soka ploda gorke dinje, pri pola uobičajene doze metformina
	Glibenklamid	- Klinički dokazano značajno smanjenje glukoze u serumu uočeno je u kombinaciji ekstrakta ploda gorke dinje, pri pola uobičajene doze glibenklamida
Piskavica (<i>Trigonella foenum-graecum</i> L.)	Metformin	- Eksperimentalno dokazano značajno smanjenje nivoa glukoze u plazmi, nakon primjene ekstrakta sjemena

		piskavice
	Glibenklamid	- Eksperimentalno dokazano da su ekstrakt sjemena piskavice i glibenklamid inhibirali induciranu peroksidaciju lipida u jetri i pokazali veću antioksidativnu aktivnost
Bijeli luk (<i>Allium sativum</i> L.)	Metformin	- Eksperimentalno dokazano da ekstrakt droge utiče na farmakokinetiku metformina i smanjenje razine glukoze u krvi - Eksperimentalno dokazano da kombinovana terapija ima bolji učinak na smanjenje nivoa glukoze u krvi - Ekstrakt bijelog luka i metformin u kombinaciji smanjuju tubularnu toksičnost uzrokovanu lijekovima

ZAKLJUČAK

Sve biljne droge i njihovi preparati, spomenuti u ovom radu, imaju značaj u terapiji dijabetes melitusa. Na osnovu činjenice da je interes za primjenom fitopreparata porastao eksponencijalno u posljednje dvije decenije, postaje imperativ da se uradi više ispitivanja, kako bi se potvrdili preliminarni rezultati o njihovoj terapijskoj efikasnosti. Ispitivanja bi trebala uključiti identifikaciju aktivnih sastojaka, njihovu standardizaciju, ispitivanje mehanizama terapijskog djelovanja i sigurnosti biljaka koje imaju antidijabetički učinak. Obzirom da su konvencionalni antidijabetički lijekovi u terapiji dijabetes melitusa neizostavni, neophodno je detaljnije ispitati efekte suplementacije fitopreparatima, kao i interakcije fitokonstituenta sa antidijabetičkim lijekovima.

LITERATURA

- Asgary, S., Rafieiankopaei, M., Sahebkar, A., Shamsi, F., & Goli-malekabadi, N. (2016). Anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of *Vaccinium myrtillus* fruit in experimentally induced diabetes (antidiabetic effect of *Vaccinium myrtillus* fruit). *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *96*(3), 764–768. <https://doi.org/10.1002/JSFA.7144>
- Atkinson, F. S., Villar, A., Mulà, A., Zangara, A., Risco, E., Smidt, C. R., Hontecillas, R., Leber, A., & Bassaganya-Riera, J. (2019). Abscisic Acid Standardized Fig (*Ficus carica*) Extracts Ameliorate Postprandial Glycemic and Insulinemic Responses in Healthy Adults. *Nutrients*, *11*(8). <https://doi.org/10.3390/NU11081757>
- Augusti, K. T., & Sheela, C. G. (1996). Antiperoxide effect of S-allyl cysteine sulfoxide, an insulin secretagogue, in diabetic rats. *Experientia*, *52*(2), 115–119. <https://doi.org/10.1007/BF01923354>
- Bakirel, T., Bakirel, U., Keleş, O. Ü., Ülgen, S. G., & Yardibi, H. (2008). In vivo assessment of antidiabetic and antioxidant activities of rosemary (*Rosmarinus officinalis*) in alloxan-diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, *116*(1), 64–73. <https://doi.org/10.1016/J.JEP.2007.10.039>
- Bourhia, M., Laasri, F. E., Aourik, H., Boukhris, A., Ullah, R., Bari, A., Ali, S. S., El Mzibri, M., Benbacer, L., & Gmouh, S. (2019). Antioxidant and Antiproliferative Activities of Bioactive Compounds Contained in *Rosmarinus officinalis* Used in the Mediterranean Diet. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2019. <https://doi.org/10.1155/2019/7623830>
- Chehri, A., Yarani, R., Yousefi, Z., Shakouri, S. K., Ostadrahimi, A., Mobasser, M., & Araj-Khodaei, M. (2022). Phytochemical and pharmacological anti-diabetic properties of bilberries (*Vaccinium myrtillus*), recommendations for future studies. *Primary Care Diabetes*, *16*(1), 27–33. <https://doi.org/10.1016/J.PCD.2021.12.017>
- Cignarella, A., Nastasi, M., Cavalli, E., & Puglisi, L. (1996). Novel lipid-lowering properties of *Vaccinium myrtillus* L. leaves, a traditional antidiabetic treatment, in several models of rat dyslipidaemia: A comparison with ciprofibrate. *Thrombosis Research*, *84*(5), 311–322. [https://doi.org/10.1016/S0049-3848\(96\)00195-8](https://doi.org/10.1016/S0049-3848(96)00195-8)
- Devangan, S., Varghese, B., Johny, E., Gurrām, S., & Adela, R. (2021). The effect of *Gymnema sylvestre* supplementation on glycemic control in

- type 2 diabetes patients: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research : PTR*, 35(12), 6802–6812. <https://doi.org/10.1002/PTR.7265>
- Dragičević, D. (2021). *FITOPRIPRAVCI IZ MEDITERANSKIH BILJAKA U PREHRANI DIJABETIČARA*.
- Dročić, M., Šarčević-Todosijević, L., Petrović, B., Vukomanović, P., Đorđević, S., Đorđević, N., Popović, V., & Živanović, L. (2020). Mogućnost primene biljaka u prevenciji i lečenju dijabetesa. *Zbornik Radova 1, 25. Savetovanje o Biotehnologiji Sa Međunarodnim Učešćem, Čačak, 13-14. Mart 2020.*, 110–110. <http://fiver.ifvcns.rs/handle/123456789/2402>
- El Haouari, M., & Rosado, J. A. (2019). Phytochemical, Anti-diabetic and Cardiovascular Properties of *Urtica dioica* L. (Urticaceae): A Review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 19(1), 63–71. <https://doi.org/10.2174/1389557518666180924121528>
- Galavi, A., Hosseinzadeh, H., & Razavi, B. M. (2021). The effects of *Allium cepa* L. (onion) and its active constituents on metabolic syndrome: A review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 24(1), 3–16. <https://doi.org/10.22038/IJBMS.2020.46956.10843>
- Ghorbani, A. (2013). Best herbs for managing diabetes: A review of clinical studies. In *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences* (Vol. 49).
- Governa, P., Bains, G., Borgonetti, V., Cettolin, G., Giachetti, D., Magnano, A. R., Miraldi, E., & Biagi, M. (2018). Phytotherapy in the Management of Diabetes: A Review. *Molecules 2018, Vol. 23, Page 105*, 23(1), 105. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES23010105>
- Gupta, R. (2018). Active phytoconstituents for diabetes management: A review. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 15(3). <https://doi.org/10.1515/JCIM-2017-0123/MACHINEREADABLECITATION/RIS>
- Gupta, R. C., Chang, D., Nammi, S., Bensoussan, A., Bilinski, K., & Roufogalis, B. D. (2017). Interactions between antidiabetic drugs and herbs: an overview of mechanisms of action and clinical implications. *Diabetology & Metabolic Syndrome*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/S13098-017-0254-9>
- Hadi, S., Daryabeygi-Khotbehsara, R., Mirmiran, P., McVicar, J., Hadi, V., Soleimani, D., & Askari, G. (2021). Effect of *Nigella sativa* oil extract on cardiometabolic risk factors in type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research : PTR*, 35(7), 3747–3755. <https://doi.org/10.1002/PTR.6990>

- Irudayaraj, S. S., Christudasa, S., Antony, S., Duraipandiyam, V., Abdullah, A. D. N., & Ignacimuthu, S. (2017). Protective effects of *Ficus carica* leaves on glucose and lipids levels, carbohydrate metabolism enzymes and β -cells in type 2 diabetic rats. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1074. <https://doi.org/10.1080/13880209.2017.1279671>
- Kochhar, A., Sharma, N., & Sachdeva, R. (2017). Effect of Supplementation of Tulsi (*Ocimum sanctum*) and Neem (*Azadirachta indica*) Leaf Powder on Diabetic Symptoms, Anthropometric Parameters and Blood Pressure of Non Insulin Dependent Male Diabetics. *Kamla Raj Enterprises*, 3(1), 5–9. <https://doi.org/10.1080/09735070.2009.11886330>
- Mahajan, N., Rawal, S., Verma, M., Poddar, M., & Alok, S. (2013). A phytopharmacological overview on *Ocimum* species with special emphasis on *Ocimum sanctum*. *Biomedicine & Preventive Nutrition*, 3(2), 185–192. <https://doi.org/10.1016/J.BIONUT.2012.08.002>
- Mohamed Eddouks, E. (n.d.). *Phytotherapy in the Management of Diabetes and Hypertension*. www.copyright.com
- Naimi, M., Vlavcheski, F., Shamsoum, H., & Tsiani, E. (2017). Rosemary Extract as a Potential Anti-Hyperglycemic Agent: Current Evidence and Future Perspectives. *Nutrients*, 9(9), 1–19. <https://doi.org/10.3390/NU9090968>
- Rai, V., Mani, U. V., & Iyer, U. M. (2009). Effect of *Ocimum sanctum* Leaf Powder on Blood Lipoproteins, Glycated Proteins and Total Amino Acids in Patients with Non-insulin-dependent Diabetes Mellitus. *Http://Dx.Doi.Org/10.1080/13590849762709*, 7(2), 113–118. <https://doi.org/10.1080/13590849762709>
- Raju, J., Gupta, D., Rao, A. R., Yadava, P. K., & Baquer, N. Z. (2001). *Trigonella foenum graecum* (fenugreek) seed powder improves glucose homeostasis in alloxan diabetic rat tissues by reversing the altered glycolytic, gluconeogenic and lipogenic enzymes. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 224(1–2), 45–51. <https://doi.org/10.1023/A:1011974630828/METRICS>
- Sauvaire, Y., Ribes, G., Baccou, J. C., & Loubatieres-Mariani, M. M. (1991). Implication of steroid saponins and sapogenins in the hypocholesterolemic effect of fenugreek. *Lipids*, 26(3), 191–197. <https://doi.org/10.1007/BF02543970>
- Ștefănescu, R., Laczkó-Zöld, E., Ösz, B. E., & Vari, C. E. (2023). An Updated Systematic Review of *Vaccinium myrtillus* Leaves:

- Phytochemistry and Pharmacology. In *Pharmaceutics* (Vol. 15, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010016>
- Sudhakar, K., Mishra, V., Hemani, V., Verma, A., Jain, A., Jain, S., & Charyulu, R. N. (2021). Reverse pharmacology of phytoconstituents of food and plant in the management of diabetes: Current status and perspectives. *Trends in Food Science & Technology*, *110*, 594–610. <https://doi.org/10.1016/J.TIFS.2020.10.024>
- Tran, N., Pham, B., & Le, L. (2020). Bioactive Compounds in Anti-Diabetic Plants: From Herbal Medicine to Modern Drug Discovery. *Biology* *2020*, Vol. 9, Page 252, 9(9), 252. <https://doi.org/10.3390/BIOLOGY9090252>
- Zhai, B., Zhang, C., Sheng, Y., Zhao, C., He, X., Xu, W., Huang, K., & Luo, Y. (2018). Hypoglycemic and hypolipidemic effect of S-allyl-cysteine sulfoxide (alliin) in DIO mice. *Scientific Reports* *2018* *8:1*, 8(1), 1–7. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-21421-x>
- Ziaei, R., Foshati, S., Hadi, A., Kermani, M. A. H., Ghavami, A., Clark, C. C. T., & Tarrahi, M. J. (2020). The effect of nettle (*Urtica dioica*) supplementation on the glycemic control of patients with type 2 diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis. *Phytotherapy Research*, *34*(2), 282–294. <https://doi.org/10.1002/PTR.6535>

IZLOŽENOST POLUTANTIMA IZ ZRAKA KAO FAKTOR RIZIKA ZA PRETILOST KOD DJECE I ODRASLIH

¹Maida Lević, ¹Sara Kovačević, ¹Emina Mešić, ¹Maida Šljivić
Husejnović

¹Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vežagića 8, 75 000
Tuzla, Bosna i Hercegovina

Pregledni rad

SAŽETAK

Pretilost je najrasprostranjeniji i najčešći preventabilni uzrok smrti u svijetu u svim dobnim skupinama. Kontinuirani porast prevalencije pretilosti kako u razvijenim, tako i u nerazvijenim zemljama doveo je do povećanog interesa naučne javnosti za ovu problematiku. Donedavno povezivanje pretilosti samo sa neadekvatnom ishranom i nedovoljnom fizičkom aktivnošću nije davalo odgovore na sva pitanja koja su se postavljala. Novija saznanja indiciraju da brojni dodatni faktori mogu dovesti do ovog zdravstvenog problema uključujući spol, genske mutacije, druga zdravstvena stanja i bolesti, upotrebu određenih lijekova, stres, psihološke poremećaje, faktore okoline i brojne druge. Među njima poseban značaj se pridaje okolišnim polutantima prisutnim u zraku koji izgleda da jako dobro koreliraju sa prevalencijom pretilosti. Sa sve više dostupnih informacija o štetnom uticaju teških metala, finih čestica (PM_{2,5}), azotnih oksida (NO_x), ozona (O₃), sumpor dioksida (SO₂) i drugih, tiha prijetnja koju predstavlja zagađen zrak pokazala se opasnijom nego se ranije vjerovalo. Imajući u vidu veliki godišnji broj smrtnih slučajeva koji se dovode u direktnu vezu sa aerozagađenjem i pretilosti, od velikog je značaja izvršiti procjenu povezanosti izloženosti polutantima iz zraka sa pretilosti i pratećim komorbiditetima. Ovaj rad pruža pregled dostupne literature i studija koje povezuju zagađenje zraka i pretilosti kod djece i odraslih uz diskusiju mogućih mehanizama nastanka pretilosti uzrokovane aerozagađenjem.

Ključne riječi: pretilost, zagađenost vazduha, okolišni polutanti

Autor za korespondenciju: dr sci. Maida Šljivić Husejnović, docent

Telefon: +387 35 320 990

E-mail: maida.sljivic-husejnovic@untz.ba

EXPOSURE TO AIR POLLUTANTS AS A RISK FACTOR FOR OBESITY IN CHILDREN AND ADULTS

¹Maida Lević, ¹Sara Kovačević, ¹Emina Mešić, ¹Maida Šljivić
Husejnović

¹Faculty of Pharmacy, University of Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75 000 Tuzla,
Bosnia and Herzegovina

Review paper

SUMMARY

The most widespread preventable cause of death worldwide across all age groups is obesity. The prevalence of obesity has been continuously increasing in both developed and undeveloped countries, which has heightened the scientific community's interest in this issue. Up until recently, there were still many unanswered concerns when obesity was only associated with poor diet and insufficient physical activity. According to recent findings, several other factors, such as gender, gene mutations, other diseases and health conditions, use of certain medications, stress, psychological disorders, environmental factors, and many more, can also contribute to this health issue. Special emphasis is placed on airborne environmental pollutants, which seem to have a strong correlation with the prevalence of obesity. The toxic effects of heavy metals, fine particles (PM 2.5), nitrogen oxides (NO_x), ozone (O₃), sulfur dioxide (SO₂), and other pollutants have become better understood, and the polluted air has proven to be more toxic than previously thought. Given the significant number of deaths each year that are directly associated with air pollution and obesity, evaluating the relationship between exposure to air pollutants with obesity and related comorbidities is of great importance for public health. This study provides a review of the available literature and a discussion the possible mechanisms underlying airborne-induced obesity in both children and adults.

Keywords: obesity, airpollution, Environmental Pollutants

Corresponding author: dr sci. Maida Šljivić Husejnović, docent

Phone: +387 35 320 990

E-mail: maida.sljivic-husejnovic@untz.ba

UVOD

Pretilost predstavlja hronično stanje, koje karakteriše prekomjerna tjelesna težina, nastala zbog nakupljanja masnih naslaga. Globalni je zdravstveni problem, koji se javlja u svim dobnim skupinama. Mnoge posljedice pretilosti, za koje se ranije smatralo da su bolesti odraslih, sada pogađaju i djecu. Povećanje prevalencije pretilosti u općoj populaciji dovode do novih zdravstvenih problema uključujući hipertenziju, dijabetes melitus tip 2, dislipidemiju, hipertrofiju lijeve komore, nealkoholni steatohepatitis, opstruktivnu apneju u snu, kao i socijalne i psihološke probleme (Sorof i Daniels, 2002). Neke od navedenih komplikacija su povezane sa vodećim uzrocima smrti i invaliditeta, poput dijabetesa, hipertenzije i moždanog udara. Procjenjuje se da svake godine oko 300.000 ljudi umre od bolesti povezanih sa pretilošću (Simona i sar., 2020).

Pretilost se dovodi u vezu sa lošim prehrambenim navikama, smanjenom fizičkom aktivnošću, kao i sa nižim socijalno-ekonomskim statusom. U svom preglednom radu Loos i Bouchard (2003) navode da genetski faktori mogu imati značajan uticaj na razvoj pretilosti, te gradiraju nivoe pretilosti: genetski uslovljena, snažna genetska predispozicija, umjerena genetska predispozicija i genetski rezistentna pretilost. Međutim, u posljednje dvije dekade posebno je izražen interes naučne javnosti u proučavanju uticaja života u zagađenom okolišu na razvoj pretilosti kod djece i odraslih. Poznato je da izloženost egzogenim hemikalijama može rezultirati negativnim uticajem na zdravlje ljudi, a posebno na nivou endokrinih žlijezda (Šljivić Husejnović, 2021). Endokrini disruptori iz zraka, uključujući teške metale, čestice promjera 2,5 μm ($\text{PM}_{2,5}$), azotnidioksid (NO_2), ozon (O_3), sumpordioksid (SO_2) i druge, mogu biti okidači odgovorni za razvoj pretilosti kod djece i odraslih (Wang i sar., 2022; Seo i sar., 2020; An i sar., 2018). Do 2025. godine očekuje se da će globalna prevalencija pretilosti dostići 18% kod muškaraca i preko 21% kod žena.

Prema podacima Svjetske Zdravstvene Organizacije iz 2022. godine, više od jedne milijarde osoba živi sa prekomjernom težinom, od čega 650 miliona odraslih, 340 miliona adolescenata i 39 miliona djece ima indeks tjelesne mase (eng. Body mass index, BMI) veći od 30 kg/m^2 i smatra se pretilim. To predstavlja 39% odraslih osoba (od čega je 39% muškaraca i 40% žena) sa 18 ili više godina sa prekomjernom težinom i 13% pretilih osoba (WHO, 2022). Ustanovljeno je da veliki dio ljudske populacije živi u područjima gdje pretilost i prekomjerna težina predstavljaju veći zdravstveni rizik u poređenju sa pothranjenošću. Svjetska Federacija pretilosti procjenjuje da bi se oko 770 miliona odraslih osoba moglo smatrati pretilim do 2020. godine. Očekuje se da će taj broj do 2030. godine porasti na čak 1 milijardu. S druge

strane, procjenjuje se da 99% svjetske populacije udiše zagađeni zrak, te da je čak 9 miliona smrti godišnje direktna ili indirektna posljedica aerozagađanja (Fuller i sar., 2022).

Obzirom da se brzi porast prevalencije pretilosti vremenski podudara sa povećanjem u proizvodnji industrijskih hemikalija i aerozagađenjem, uzročno-posljedična veza između zagađanja zraka i pretilosti sve više privlači pažnju. Cilj ovog rada je, na osnovu provedenih istraživanja, ukazati na moguću povezanost izloženosti polutantima iz zraka sa razvojem pretilosti i pratećim komorbiditetima ovog stanja.

POVEZANOST ZAGAĐENOSTI VAZDUHA SA METABOLIČKOM DISFUNKCIJOM

Ubrzan način života, stres, manjak fizičke aktivnosti, zagađenost sredine u kojoj živimo kao i nepravilna prehrana, ključni su faktori za razvijanje prekomjerne tjelesne težine i pretilosti. Prema istraživanjima koja su provedena u različitim zemljama, a koja su ispitivala korelaciju pretilosti i zagađenosti vazduha pokazalo se da skoro polovina ispitanika smatra da je aerozagađenje uticalo na pojavu pretilosti. An i sar. (2018) u svom sistemskom pregledu su uključili podatke dobivene iz 16 studija provedenih u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD), Kini, Kanadi, Italiji, Holandiji, Srbiji i Sjevernoj Koreji. Ispitivan je indeks čistoće vazduha kao i najčešći polutanti: PM, NO₂, SO₂ i ozon. Rezultati su bili sljedeći: 44% ispitanika smatralo je da je zagađenje uticalo na pojavu pretilosti, 44% je prijavilo neutralan rezultat, a preostalih 12% smatralo je da zagađenje vazduha nije povezano sa pojavom pretilosti. Rezultati su se razlikovali i na osnovu starosne dobi, spola, vrste polutanta kao i već postojećih zdravstvenih problema kod ispitanika. Istraživanja povezuju zagađenje vazduha sa metaboličkom disfunkcijom usljed povećanog oksidativnog stresa, upale masnog tkiva, akumulacije jetrenih lipida i smanjenom upotrebom glukoze u skeletnim mišićima. Istraživanje je također pokazalo da zagađenje vazduha sprečava mogućnost obavljanja fizičkih aktivnosti vani, odnosno podstiče mirovanje i sjedenje što rezultira manjim trošenjem energije koja se zatim nakuplja u masnom tkivu (An i sar., 2018).

U nedavnoj prospektivnoj kohortnoj studiji provedenoj u periodu od 2000. Do 2008. godine u SAD-u na populaciji koja je obuhvatala 1654 žena srednje životne dobi, procijenjena je povezanost izloženosti zagađenom vazduhu sa negativnim promjenama u mjerama tjelesne građe. Rezultati ove studije su pokazali da izloženost finim česticama PM_{2,5}, NO₂ i O₃ pozitivno korelira sa povećanim udjelom masnog tkiva i BMI. Nešto manja korelacija je dobivena kod žena koje su imale veću fizičku aktivnost, što sugerise da adekvatna fizička aktivnost u uslovima povećane zagađenosti zraka može

modifikovati negativni uticaj polutanata iz zraka na razvoj pretilosti (Wang i sar., 2022).

Istraživači sa Kalifornijskog Univerziteta 2020. godine objavili su prvu studiju koja procjenjuje uzročni efekat zagađenja zraka na tjelesnu težinu. Za potrebe ovog istraživanja koristili su podatke ankete koja je obuhvatala zdravstvene i socioekonomske informacije od 13.226 ispitanika iz Kine u periodu od 1989-2011. godine. Rezultati su pokazali da je jačanjem kineske ekonomije tokom posmatranog perioda došlo do porasta koncentracije finih čestica za 70%. Za isto vrijeme, prosječni BMI u Kini je porastao za 11%, dok su stope prekomjerne težine i pretilosti porasle sa 8,57% na 32,83%, odnosno 0,48% na 4,9%. Istraživači su također pokazali da zagađenje zraka doprinosi smanjenju fizičke aktivnosti, skraćuje vrijeme spavanja i povećava unos masne hrane (Deschenes i sar., 2020).

Španski naučnici su u longitudinalnoj studiji koja je uključivala 416.955 djece normalne tjelesne težine pratili razvoj prekomjerne tjelesne težine ili pretilosti tokom deset godina u periodu između 2006. i 2016. godine. Istovremeno, vršena je i procjena godišnjeg nivoa ambijentalne koncentracije finih čestica $PM_{2,5}$, PM_{10} i NO_2 . Rezultati su pokazali da je po završetku praćenja 34,2% (142.590) djece imalo prekomjernu težinu ili pretilost. Povećana izloženost ambijentalnim $PM_{2,5}$, PM_{10} i NO_2 bila je povezana sa 2-3% većim rizikom od razvoja prekomjerne težine ili pretilosti. Ova studija sugerše da izlaganje zagađenom zraku u ranoj životnoj dobi može biti povezano sa malim povećanjem rizika od pretilosti u djetinjstvu, ali da bi izloženost zagađenom vazduhu u atmosferi mogla ostaviti dugoročne zdravstvene posljedice pretilosti kod djece, kao i u odrasloj dobi (de Bont i sar., 2021).

Parasin i sar. (2021) su u svom sistematskom pregledu i metaanalizi koja je identificirala 7.343 studije, a u konačnici uključila osam studija koje su istraživale efekte polutanata iz zraka na pretilost djece došli do zaključka da je izloženost zagađenom zraku jedan od faktora koji povećava rizik od pretilosti kod djece. Utvrdili su da $PM_{2,5}$, PM_{10} i NO_2 značajno koreliraju sa pretilosti kod djece, a rizik je povećan za oko 6%.

Pored uobičajenih polutanata u zraku, teški metali su nezaobilazni polutanti svakog dijela okoliša koji su dokazano povezani sa pretilosti i njenim komorbiditetima (Wang i sar., 2018). Obzirom da su ljudi nerijetko izloženi smjesi teških metala, Wang i saradnici su prepoznali važnost procjene povezanosti kumulativne izloženosti smjesi teških metala sa pretilosti i njenim komorbiditetima korištenjem procjene rizika za okoliš (eng. Environmental Risk Score). U obzir su uzeli 18 teških metala, te su kumulativnu izloženost smjesi ovih metala posmatrali kroz razvoj pretilosti i pratećih bolesti uključujući hipertenziju i dijabetes melitus tip 2. Rezultati su ukazali da izloženost smjesi teških metala jako korelira sa BMI, debljinom

kožnog nabora i ukupnom tjelesnom masnoćom, kao i sa pratećim bolestima hipertenzijom i dijabetesom (Wang i sar., 2018).

PRETILOST I NISKA RAZINA VITAMINA D

Među najvažnijim varijabilnim faktorima rizika za razvoj nezaraznih hroničnih bolesti jesu pretilost i nedostatak vitamina D (Vimaleswaran i sar., 2013). Viši BMI dovodi do nižeg nivoa vitamina D u organizmu, što predstavlja obrnutu zavisnost pretilosti u odnosu na prisutnost vitamina D u organizmu (Prasad i Kochhar, 2016). U masnim ćelijama i beta-ćelijama pankreasa možemo pronaći receptore vitamina D (eng. VDR) preko kojih ovaj vitamin ispoljava djelovanje na ekspresiju gena i proteina koji su povezani sa metabolizmom i diferencijacijom masnog tkiva. Same beta-ćelije pankreasa i masne ćelije sadrže enzim 25-hidroksivitamin D1-alfa-hidroksilazu (25(OH)D). Preciznije rečeno, vitamin D je inhibitor diferencijacije pre-adipocita, time potiskuje niz funkcionalnih proteina i transkripcijskih regulatora, koji imaju ključnu ulogu u metaboličkim funkcijama adipocita (Earthman i sar., 2012). Pretili osobe imaju niske nivoe cirkulirajućeg 25(OH)D sa povišenim nivoom paratiroidnog hormona (PTH), što se obično dovodi u vezu sa deficijencijom vitamina D. PTH stimulira proizvodnju 1,25(OH)2D koji stimulira transkripciju adipogenih faktora i inhibitora lipolize tako što se vežena VDR na površini adipocita (Mutt i sar., 2014). Razlog niskog nivoa vitamina D kod pretilih osoba može biti različitog porijekla, kao na primjer manji unos vitamina D hranom, manja izloženost kože sunčevim zrakama, smanjena crijevna apsorpcija usljed bakterijskih malapsorpcijskih procesa, smanjena fizička aktivnost na otvorenom, te oslabljene 25- i alfa-1 hidroksilacije u masnom tkivu. Nizak nivo vitamina D kod pretilih osoba vjerovatno je rezultat lipofilnosti vitamina D, zbog čega se isti deponuje u masnom tkivu (Vanlint i sar., 2013). Poznato je da uzrok sekundarnog hiperparatireoidizma može biti upravo nizak nivo vitamina D, usljed čega dolazi do povećanja intracelularnog nivoa kalcijuma u adipocitima, što povećava ekspresiju enzima sintaza masnih kiselina. Sintaze masnih kiselina predstavljaju glavne enzime u precipitaciji lipida, također smanjuju i proces njihove razgradnje, odnosno lipolizu (Lamendola i sar., 2012). Nakon niza kliničkih i eksperimentalnih studija došlo se do zaključka da je svako povećanje BMI indeksa za jednu jedinicu povezano sa smanjenjem 25(OH)D za 1,15% (Vimaleswaran i sar., 2013). Shodno tome, niski nivoi vitamina D u organizmu mogu rezultirati deponovanjem masnog tkiva i smanjivanjem normalne funkcije metabolizma, što za posljedicu ima pojavu različitih zdravstvenih stanja kao što su inzulinska rezistencija ili dijabetes tip 2 (Khan i sar., 2013). Rezultati meta-analize pokazali su da normalizacija nivoa

25(OH)D usljed suplementacije vitaminom D može sudjelovati u sprječavanju debljanja, samim time što se smanjuje proizvodnja 1,25(OH)2D, smanjivanjem nivoa PTH (Pathak i sar., 2014). Prospektivne i opservacijske studije, provedene na ispitanim skupinama različitih geografskih područja, dokazale su da zagađeni zrak predstavlja jedan od važnih faktora u pojavi hipovitaminoze vitamina D (Nair R i Maseeh A, 2012; Kurylowicz, 2011; Manicourt i Devogelaer, 2008; Hosseinpanah i sar., 2010). U studiji provedenoj u Belgiji, ispitana skupina sačinjavala je žene u postmenopauzi iz urbanog i ruralnog područja. Nivoi vitamina D i PTH upoređeni su kod 47 žena iz ruralnog područja sa 38 žena koje žive u Briselu. Rezultat studije ukazao je na to da je prevalencija deficijencije vitamina D bila daleko veća kod urbanih stanovnica u odnosu na ruralne. Urbani stanovnici su brojali prevalenciju od čak 38%, dok je kod ruralnih stanovnika prevalencija iznosila svega 18%. U studiji je također ispitana i koncentracija prizemnog ozona, a ista je 3 puta bila veća u urbanim nego u ruralnim područjima. Zaključak ove studije je bio da tropsferski ozon povećava predispoziciju za niskim nivoom vitamina D, što za posljedicu može uzrokovati pretilost (Kurylowicz, 2011; Manicourt i Devogelaer, 2008). Ovu studiju su potvrdili i Hosseinpanah i sar. (2010) provodeći još jednu studiju na ruralnom i urbanom području. Ova studija je sprovedena u Iranu, ispitavši ukupno 200 zdravih žena iz urbanog okruženja visokog stepena zagađenosti, te ruralnog okruženja, nižeg stepena zagađenosti. Rezultat ove studije je također pokazao da je predispozicija hipovitaminoze vitamina D bila veća kod žena koje žive u zagađenijem području u odnosu na one koje žive u manje zagađenom području, čime se zaključilo da kvalitet zraka igra značajnu ulogu u deficijenciji vitamina D.

SPOL KAO FAKTOR NASTANKA PRETILOSTI POD UTICAJEM ZAGAĐENJA VAZDUHA

Da bi procijenili efekte zagađenja ambijentalnog vazduha na prevalenciju gojaznosti među odraslima koji žive u industrijskoj provinciji sjeveroistočne Kine, 24.845 odraslih Kineza starosti 18-74. godina nasumično su birani iz tri grada tokom 2009. godine. U svrhu istraživanja mjereni su im težina i visina. Iz zraka se određivala (2006.-2008.) prosječna koncentracija čestica PM_{10} , SO_2 , NO_2 i O_3 . Uočeno je da 35,3% (8.764) ispitanika ima prekomjernu težinu, a 5,8% (1.435) je pretilo. Kada je ispitivanje bilo razdvojeno po spolu, asocijacije povezanosti nastanka pretilosti bile su značajne samo kod žena. Korišteni su modeli logističke regresije za dobijanje rezultata. Ova studija je pokazala da zagađen vazduh ipak ima uticaja na pojavu pretilosti kod odraslih, posebno u žena (Li i sar., 2015).

ZAKLJUČAK

Čovjek i njegova okolina stalno intereaguju. Međutim, zagađenjem životne sredine, njen uticaj na zdravlje ljudi dolazi sve više do izražaja. Aerozagađenje, kao nezaobilazni i teško kontrolisani problem, od posebnog je interesa jer predstavlja faktor rizika za razvoj brojnih oboljenja. Novije studije zagađenje zraka dovode u vezu sa povećanom prevalencijom prekomjerne tjelesne težine i pretilosti, ali i hipovitaminoze D kod djece i odraslih, i to češće kod ženskog spola. Prospektivne i opservacijske studije su pokazale da polutanti iz zraka (teški metali, PM čestice, NO₂, SO₂, O₃) mogu uticati na povećan rizik od pretilosti direktnim uticajem na metaboličku disfunkciju i indirektno kroz smanjenje kretanja i fizičke aktivnosti u periodima zagađenog zraka. Zagađeni zrak predstavlja nezavisan faktor rizika i u patogenezi hipovitaminoze vitamina D. S druge strane, pretili osobe imaju nizak nivo vitamina D usljed deponovanja ovog vitamina u masnom tkivu. Ovaj začarani krug u uslovima zagađenog zraka, kada je i rizik od gojaznosti i pretilosti povećan, mogao bi se iskoristiti kao biohemijski parametar intoksikacije polutantima iz zraka. U konačnici, prepoznavanje ovih uzročno-posljedičnih veza aerozagađenja, pretilosti i njenih komorbiditeta može dati dodatne poticaje za nastavak napora za poboljšanje kvaliteta zraka i očuvanje zdravlja djece i odraslih.

LITERATURA

- An R, Ji M, Yan H i sar. (2018) Impact of ambient air pollution on obesity: a systematic review. *Int J Obes* 42:1112–1126. <https://doi.org/10.1038/s41366-018-0089-y>
- de Bont J, Díaz Y, de Castro M i sar. (2021) Ambient air pollution and the development of overweight and obesity in children: a large longitudinal study. *Int J Obes* 45:1124–1132. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00783-9>
- Deschenes O, Wang H, Wang S i Zhang P (2020). The effect of air pollution on body weight and obesity: Evidence from China. *Journal of Development Economics*, 145: 102461.
- Earthman CP, Beckman LM, Masodkar K, Sibley SD (2012) The link between obesity and low circulating 25-hydroxyvitamin D concentrations: considerations and implications. *Int J Obes*. 36:387– 96.
- Fuller R, Landrigan PJ, Balakrishnan K, Bathan G, Bose-O'Reilly S, Brauer M, Caravanos J, Chiles T, Cohen A, Corra L, Cropper M, Ferraro G, Hanna J, Hanrahan D, Hu H, Hunter D, Janata G, Kupka R, Lanphear B, Lichtveld M, Martin K, Mustapha A, Sanchez-Triana E, Sandilya K, Schaeffli L, Shaw J, Seddon J, Suk W, Téllez-Rojo MM, Yan C (2022)

Pollution and health: a progress update. *Lancet Planet Health*. 6(6): e535-e547. Doi: 10.1016/S2542-5196(22)00090-0.

Hosseinpanah F, Pour SH, Heibatollahi M, Moghbel N, Asefzade S, Azizi F (2010) The effects of air pollution on vitamin D status in healthy women: a cross sectional study. *BMC Public Health*. 10:519

Khan H, Kunutsor S, Franco OH, Chowdhury R (2013) Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*. 72:89–97.

Kurylowicz A (2011) Impact of Air Pollution on Vitamin D Status and Related Health Consequences. *The Impact of Air Pollution on Health, Economy, Environment and Agricultural Sources*, Dr. Mohamed Khallaf (Ed.), InTech. Doi:10.5772 /17838.

Lamendola CA, Ariel D, Feldman D, Reaven GM (2012) Relations between obesity, insulin resistance, and 25-hydroxyvitamin D. *Am J Clin Nutr*. 95:1055–1059.

Li M, Qian Z, Vaughn M, Boutwell B, Ward P, Lu T, Dong GH, et al. (2015). Sex-specific difference of the association between ambient air pollution and the prevalence of obesity in Chinese adults from a high pollution range area: 33 communities Chinese health study. *Atmospheric Environment*, 117, 227-233.

Loos RJ i Bouchard C (2003) Obesity—is it a genetic disorder? *Journal of internal medicine*, 254(5):401-425.

Manicourt DH i Devogelaer JP (2008) Urban tropospheric ozone increases the prevalence of vitamin D deficiency among Belgian postmenopausal women with outdoor activities during summer. *J Clin Endocrinol Metab*. 93:3893–3899.

Mutt SJ, Hyppönen E, Saarnio J, Järvelin MR, Herzig KH (2014) Vitamin D. Adipose tissue—more than storage. *Front Physiol*. 5:228.

Parasin N, Amnuaylojaroen T, Saokaew S (2021) Effect of Air Pollution on Obesity in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Children*. 8(5):327. <https://doi.org/10.3390/children8050327>

Pathak K, Soares MJ, Calton EK, Zhao Y, Hallett J (2014) Vitamin D supplementation and body weight status: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*. 15:528–537.

Prasad P i Kochhar A(2016) Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: a review. *Diabetol Metab Syndr*. 10:105–112.

Seo MY, Kim SH, Park MJ (2020) Air pollution and childhood obesity. *Clin Exp Pediatr*. 63(10):382-388. Doi: 10.3345/cep.2020.00010.

Simkova S, Veleminsky M, Sram RJ (2020) The impact of air pollution to obesity. *Neuro Endocrinol Lett*.41(3):146-153.

Sorof J i Daniels S. (2002). Obesity hypertension in children: a problem of epidemic proportions. *Hypertension*, 40(4):441-447.

- Šljivić Husejnović M (2021) Endokrini disruptori iz okoliša, In: Brčko. Vanlint S. (2013) Vitamin D and Obesity. *Nutrients*. 5:949–56.
- Vimaleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R i sar. (2013) Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PloS Med*. 10: e1001383.
- Vimaleswaran KS, Berry DJ, Lu C, Tikkanen E, Pilz S, Hiraki LT, Cooper JD, Dastani Z, Li R i sar. (2013) Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts. *PloS Med*. 10: e1001383.
- Wang X, Karvonen-Gutierrez CA, Gold EB, Derby C, Greendale G, Wu X, Schwartz J, Park SK (2022) Longitudinal Associations of Air Pollution With Body Size and Composition in Midlife Women: The Study of Women's Health Across the Nation. *Diabetes Care*. 45(11):2577-2584. Doi: 10.2337/dc22-0963.
- Wang X, Mukherjee B, Park SK (2018) Associations of cumulative exposure to heavy metal mixtures with obesity and its comorbidities among U.S. adults in NHANES 2003-2014. *Environ Int*. 121(Pt 1):683-694. Doi: 10.1016/j.envint.2018.09.035.
- WHO (2022) World obesity day 2022-Accelerating action to stop obesity <https://www.who.int/news/item/04-03-2022-world-obesity-day-2022-accelerating-action-to-stop-obesity> (pristupljeno: 14.04.2023)
- Nair R i Maseeh A (2012) Vitamin D: The “sunshine” vitamin. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 3(2):118-126.

ETANOLOM INDUCIRANA HIPOGLIKEMIJA KOD DIJABETIČARA

Svjetlana Babić¹, Mirna Malkočević¹, Amila Muminović¹,
Maida Šljivić Husejnović¹

¹*Farmaceutski fakultet, Univerzitet u Tuzli, Urfeta Vejzagića 8, 75000 Tuzla,
Bosna i Hercegovina*

Pregledni rad

SAŽETAK

Diabetes mellitus ili šećerna bolest je stanje povišene količine glukoze u krvi. Nastupa kada tijelo ne proizvodi dovoljno hormona inzulina ili taj inzulin više nije djelotvoran. Glukoza se tada zadržava u krvi, pa nastaje hiperglikemija, dok je hipoglikemija stanje snižene koncentracije glukoze u krvi. Najčešće je hipoglikemija u dijabetičara posljedica uzimanja inzulina ili drugih lijekova za snižavanje razine glukoze u krvi. Pokazalo se da veću šansu za pojavu hipoglikemije imaju pacijenti s dijabetesom tipa 1 i pacijenti s dugotrajnim dijabetesom tipa 2 na inzulinskoj terapiji. Rezultati različitih studija pokazali su da etanol ima uticaj na kontrolu glikemije i produkciju glukoze, kao i da može inducirati hipoglikemiju. Hipoglikemija inducirana etanolom će se uglavnom javiti kod onih osoba koje popiju veće količine alkohola a da pri tome ne jedu. Etanol također pogoršava prepoznavanje hipoglikemije te narušava kognitivne funkcije pojedinca što može dovesti do zakašnjelog ili na drugi način neadekvatnog odgovora dijabetičara na pojavu hipoglikemije.

Ključne riječi: dijabetes, alkohol, etanol, hipoglikemija, glukoneogeneza

Autor za korespondenciju: dr sci. Maida Šljivić Husejnović, docent

Telefon: +387 35 320 990

E-mail: maida.sljivic-husejnovic@untz.ba

ETHANOL-INDUCED HYPOGLYCEMIA IN DIABETICS

¹Svjetlana Babić, ¹Mirna Malkočević, ¹Amila Muminović, ¹Maida Šljivić Husejnović

¹*Faculty of Pharmacy Tuzla, Urfeta Vejzagića 8, 75 000 Tuzla, Bosnia and Herzegovina*

Review paper

ABSTRACT

Diabetes mellitus is a condition of increased amount of glucose in the blood. It occurs when the body does not produce enough of the hormone insulin or when that insulin is no longer effective. Glucose is then retained in the blood, resulting in hyperglycemia, while hypoglycemia is a state of reduced blood glucose concentration. Most often, hypoglycemia in diabetics is the result of taking insulin or other drugs to lower blood sugar levels. It has been shown that patients with type 1 diabetes and patients with long-term type 2 diabetes on insulin therapy have a greater chance of hypoglycemia. The results of various studies have shown that ethanol has an effect on glycemic control and glucose production, as well as that it can induce hypoglycemia. Ethanol-induced hypoglycemia will mainly occur in people who drink large amounts of alcohol without eating. Ethanol also worsens the recognition of hypoglycemia and impairs the individual's cognitive functions, which can lead to a delayed or otherwise inadequate response of diabetics to hypoglycemia.

Key words: diabetes, alcohol, ethanol, hypoglycemia, gluconeogenesis

Corresponding author: dr sci. Maida Šljivić Husejnović, Ass.Prof.

Phone: +387 35 320 990

E-mail: maida.sljivic-husejnovic@untz.ba

Uvod

Šećerna bolest ili dijabetes (lat. *Diabetes mellitus*), koji pogađa oko 422 miliona ljudi širom svijeta, je kompleksni poremećaj koji utiče na metabolizam ugljenih hidrata, masti i proteina, a karakterizira ga u konačnici hronična hiperglikemija sa povećanim nivoom glukoze u krvi i pojačanim izlučivanjem šećera urinom (Emanuele i sar., 1998). Bolest je u većini slučajeva uzrokovana deficijencijom ili potpunim nedostatkom lučenja hormona pankreasa, inzulina, ili nemogućnošću adekvatnog odgovora organizma na inzulin (inzulinska rezistencija). U oba slučaja, kao krajnji rezultat javljaju se promjene, koje ukoliko se ne preveniraju ili ne liječe pravilno, mogu rezultirati komom ili čak smrću. Broj oboljelih od dijabetesa u stalnom je porastu tokom posljednjih nekoliko desetljeća te poprima epidemijske razmjere. Pretpostavka Svjetske zdravstvene organizacije je da će dijabetes biti sedmi vodeći uzrok smrti u svijetu 2030-te godine (Mathers i Loncar, 2006). Poseban problem je u činjenici što upravljanje šećernom bolesti ne podrazumijeva samo medikamentoznu terapiju, nego i promjenu životnog stila. Pacijenti sa dijagnozom šećerne bolesti su često nedovoljno saradljivi, što dodatno otežava kontrolu bolesti (Delamater, 2006; Engler i sar., 2013). To dovodi do brojnih komplikacija uključujući pojavu neuropatije, nefropatije, hipertenzije, povećane stope kardiovaskularnog morbiditeta i mortaliteta, povećane sklonosti ka infekcijama, ali i po život opasnu hipoglikemiju (Tripathi i Srivastava, 2006; Nakhleh i Shehadeh, 2021). Hipoglikemija je uobičajena komplikacija u pacijenata sa dijabetesom kada razina glukoze u krvi bude toliko snižena da može naškoditi pacijentu (Ortiz, 2017). Najčešće se javlja kod pacijenata na terapiji inzulinom, sulfonilureom i glinidima (Nakhleh i Shehadeh, 2021), ali može biti i posljedica neprilagođenog životnog stila pri čemu je korištenje etanola jedan od najbitnijih faktora rizika (Pedersen-Bjergaard i sur., 2005; Nikkilä i Taskinen, 1975; Turner i sar., 2001; Pietraszek i sar., 2010; Tourkmani i sar., 2018).

Hipoglikemija kod dijabetičara

Kod pacijenata sa šećernom bolesti simptomi hipoglikemije javljaju se pri različitim razinama glukoze u krvi, te je teško definirati tačnu graničnu vrijednost (Ortiz, 2017). Normalna kontrola glikemije postiže se kombinacijom intestinalne apsorpcije, glikogenolize i glukoneogeneze. Hipoglikemija koja je izazvana etanolom zahtijeva značajno stanje gladovanja kako bi se iscrpila prva dva mehanizma. Jetra sadrži dovoljno glikogena za održavanje normalne razine glukoze u krvi 8 do 10 sati bez ikakvog doprinosa glukoneogeneze.

Iako ne postoje specifični simptomi hipoglikemije, oni se mogu grupisati u dvije skupine:

- adrenergički (nemir, tjeskoba, drhtavica, znojenje, mučnina, glad, bljedoća, tahikardija, palpitacije) i
- neuroglikopenični (poremećaji vida, promijenjeno ponašanje, smetenost, slabost, poremećaji svijesti, vrtoglavica, smetnje govora, umor, glavobolja, motorički deficiti).

Adrenergički se simptomi češće javljaju prvi, s razinom glukoze od oko 3,3–3,6 mmol/L, a neuroglikopenični se javljaju pri razini nižoj od 2,6 mmol/L (Kearney i Dang, 2007).

Veću šansu za pojavu hipoglikemije imaju pacijenti s dijabetesom tipa 1 i pacijenti s dugotrajnim dijabetesom tipa 2 na inzulinskoj terapiji. Potrebno je naglasiti da blage i asimptomatske epizode hipoglikemije nerijetko prođu neopažene. Ponovljena hipoglikemija može oslabiti odbranu organizma od hipoglikemije, što dovodi do češće ponovljenih i težih epizoda bolesti koje mogu biti i smrtonosne. Zabilježeno je da hipoglikemija uzrokuje 4% do 10% smrtnih slučajeva kod bolesnika s dijabetesom tipa 1 (Ortiz, 2017).

Djelovanje etanola na nastanak hipoglikemije

Uticaj korištenja etanola na kontrolu dijabetesa je jako složen, naročito kada je u pitanju jednokratno uzimanje alkohola prije ili u toku jela, kao i vrijeme analize glukoze u krvi. To je dovelo i do razlika u rezultatima brojnih studija. Međutim, i dalje je neosporna činjenica da etanol utiče na kontrolu glikemije i produkciju glukoze, kao i da može inducirati hipoglikemiju (Pedersen-Bjergaard i sar., 2005; Engler i sar., 2013).

Alkoholom inducirana hipoglikemija se tipično javlja kod ljudi (dijabetičara i zdravih ljudi) koji popiju velike količine alkohola, ali ne jedu. U stanju gladovanja, organizam pomoću dva osnovna mehanizma pokušava održati nivo glukoze u krvi kako bi omogućio energiju neophodnu za rad mozga i to: glikogenolizom i glukoneogezom.

Glukoneogeneza predstavlja metabolički proces proizvodnje glukoze iz supstrata koji po sastavu nisu ugljikohidrati, prvenstveno iz prekursora s tri ugljika koji nastaju razgradnjom mišićnog glikogena (npr. laktat, piruvat), mišićnih proteina (alanin, glicin i druge glukogene aminokiseline) i lipida (glicerol). Etanol se metabolizira (oksidira) u jetrenom parenhimu pomoću enzima alkohol dehidrogenaze i aldehid dehidrogenaze do acetata, koji se spontano razgrađuje u prisutnosti citohroma P450 E1 (CYP2E1) i nikotinamid adenin dinukleotida (NAD⁺) do ugljen dioksida i vode.

Tokom oksidacije etanola istovremeno se povećava razina NADH+H⁺, koji inhibira ključne enzime koji obezbjeđuju prekuzore za glukoneogenezu – laktat dehidrogenazu (pretvara laktat u piruvat) i malat dehidrogenazu

(pretvara malat u oksaloacetat). Smanjena dostupnost piruvata i oksaloacetata tada usporava proizvodnju glukoze, što u konačnici može dovesti do hipoglikemije (Tuháčková i sar., 2019).

Etanol također smanjuje razinu hormona rasta, koji je važan proturegulacijski hormon i otežava prepoznavanje simptoma prisutne hipoglikemije (Tuháčková i sar., 2019). Kada se etanol konzumira naveče između ponoći i 4 sata ujutro, dolazi do smanjenja razine hormona rasta i smanjenja njegove proizvodnje kao odgovor na hipoglikemiju. Posljedično, to povećava rizik od hipoglikemije u tom razdoblju (Turner i sar., 2001).

Efekat etanola na hipoglikemiju javlja se na 3 osnovna načina:

- interferencija etanola s metabolizmom glukoze u jetri,
- smanjenjem proturegulacijskog odgovora hormona rasta na hipoglikemiju i
- djelovanjem na središnji nervni sistem: s jedne strane, može pogoršati prepoznavanje hipoglikemije, čiji simptomi "nestaju" između učinaka etanola, s druge strane, intoksikacija alkoholom kod bolesnika može rezultirati neadekvatnim odgovorom na hipoglikemiju (Tetzschner i sar., 2017).

U sistematskom pregledu Pietraszek i sar. (2010) navode da postoje očite razlike u konzumaciji alkohola kod pacijenata sa dijabetesom tipa 1 i 2. Naime, oni navode da nema nedvojbenih dokaza o povećanom riziku od hipoglikemije kod osoba sa dijabetesom tipa 2 koji povremeno koriste alkohol. S druge strane, potvrđuju da je rizik od hipoglikemije kod osoba sa dijabetesom tipa 1 povećan usljed direktnog djelovanja etanola na proturegulaciju hormonalnog odgovora na hipoglikemiju. Etanol pogoršava prepoznavanje hipoglikemije, a također narušava kognitivne funkcije pojedinca što može dovesti do zakašnjelog ili na drugi način neadekvatnog odgovora dijabetičara na pojavu hipoglikemije (Tuháčková i sar., 2019).

Klinička ispitivanja i studije

Trinaest randomiziranih kliničkih ispitivanja i opservacijskih studija uključivale su pacijente sa dijabetesom tipa 1 bez povijesti zloupotrebe etanola. Primarni ciljevi bili su promjene glukoze u plazmi nakon uzimanja etanola i strategije prevencije hipoglikemije izazvane etanolom. Osam je studija pokazalo da je etanol, bez obzira na intravensku ili oralnu primjenu, bio povezan s povećanim rizikom od hipoglikemije zbog smanjenja glukoze u plazmi, oslabljenog proturegulacijskog odgovora, svjesnosti o hipoglikemiji i kognitivne funkcije. Pet studija nije izvijestilo o povećanom riziku od hipoglikemije. Niti jedna studija nije istraživala strategije prevencije hipoglikemije izazvane etanolom. Međutim, malo je dokaza o tome kako spriječiti hipoglikemiju izazvanu etanolom i potrebna su dalja

istraživanja kako bi se utvrdile preporuke utemeljene na dokazima (Tetzschner i sar., 2017).

Turner i sar. (2001) su u svojoj studiji ispitali uticaj večernjeg konzumiranja alkohola na nivo glukoze u krvi naredni dan kod šest pacijenata sa dijabetesom tipa 1. Svi pacijenti su popili 0,75 g/kg alkohola, pri čemu je 5 od 6 pacijenata naredno jutro zahtijevalo terapiju za korekciju hipoglikemije. Praćeni su nivo glukoze, alkohola, inzulina, kortizola, hormona rasta i glukagona. Reducirana sekrecija hormona rasta se najvjerojatnije može dovesti u vezu sa povećanim faktorom rizika za razvoj hipoglikemije jutro nakon konzumiranja alkohola.

Pedersen-Bjergaard i sar. (2005) u analizi 141 slučaja dijabetesa tipa 1 pokazali su da 17% pacijenata traži medicinsku pomoć usljed ozbiljne hipoglikemije, a da 31% od njih koristi lijekove ili alkohol koji se dovode u vezu sa uzrocima nastanka hipoglikemijske krize.

U studijama koje su istraživale učinkovitost preventivnih mjera u eventualnom razvoju hipoglikemije tokom konzumiranja alkohola, dodavanje međuobroka s ugljikohidratima rezultiralo je izostankom hipoglikemije nakon konzumiranja alkohola (Tuháčková i sar., 2019).

Konzumiranje etanola među različitom populacijom ljudi oduvijek je bila kontroverzna. Međutim, kada je riječ o konzumiranju alkohola u pacijenata sa hroničnim bolestima, mišljenja su manje-više podijeljena. Postoje određeni naučni dokazi da umjereno konzumiranje alkohola dobro korelira sa smanjenjem rizika od nastanka dijabetesa tipa 2 (Carlsson i sar., 2005). Međutim, s druge strane studije su pokazale da korištenje alkohola značajno negativno korelira sa adherencijom pacijenata koji imaju dijagnozu šećerne bolesti (Engler i sar., 2013). Pored toga, smatra se jednim od faktora rizika za hipoglikemiju (procjenjuje se da se do petine teških hipoglikemija javlja u vezi s prethodnim konzumiranjem velikih količina alkohola) (Pedersen-Bjergaard i sar., 2005).

Interakcije antiglikemijskih lijekova sa etanolom

Osim pogoršanja različitih medicinskih komplikacija dijabetesa, alkohol može da stupi u interakciju sa lijekovima koji se koriste u liječenju dijabetesa. Opisani su slučajevi neželjene reakcije na lijek klorpropamid, uključujući nauzeju, povraćanje, vrtoglavicu, abdominalne bolove, stezanje u prsima, osjećaj mahmurluka. Ova reakcija je jako slična disulfiramskoj reakciji. Opisan je i hepatotoksični sinergistički efekat etanola sa metforminom i troglitazonom (Emanuele i sar., 1998). Pri terapiji derivatima sulfoniluree, velika je vjerovatnoća da će etanol inducirati hipoglikemiju mehanizmom koji uključuje direktnu inhibiciju glukoneogeneze u jetri (Engler i sar., 2010; May i Schindler, 2016). U svom preglednom radu May i

Schindler (2016) upozoravaju na mogući aditivni hipoglikemijski efekat etanola kod pacijenata koji primaju antidijabetike.

Preporuke pacijentima

Savjetovanje pacijenata sa dijagnozom šećernom bolesti bi trebalo obuhvatiti i informacije o mogućim interakcijama alkohola sa korištenim antidijabeticima i udruženim komorbiditetima. Pacijente bi trebalo ohrabriti da izbjegavaju unos alkohola. Ukoliko se ipak konzumira etanol, dnevni unos ne bi smio da bude veći od 1 do maksimalno 3 pića (10-45 g alkohola) (May i Schindler, 2016). Rizik od razvoja hipoglikemije u vezi s konzumiranjem alkohola može se smanjiti konzumiranjem zajedno s hranom bogatom ugljikohidratima, ili međuobrokom prije spavanja. Neke preporuke također ukazuju na prilagodbu doza inzulina (Tuháčková i sar., 2019). Češće praćenje nivoa glukoze u krvi, kao i prilagođavanje doze lijekova kod pacijenata koji piju alkoholna pića bi bilo od velike koristi s ciljem minimiziranja inherentnog hipoglikemijskog efekta etanola.

Zaključak

Hipoglikemija inducirana alkoholom je česta pojava u svjetskoj populaciji i utvrđeno je da pogoršava prepoznavanje bolesti, a samim tim dovodi do lošeg odgovora pacijenta na pojavu hipoglikemije, kao i na samo liječenje. Etanol, ne samo da uzrokuje hipoglikemiju, već i narušava opšte zdravstveno stanje prilikom njegove čestog konzumiranja i dovodi do poremećaja u kognitivnim funkcijama i raznim biohemijskim procesima organizma. Nastanak hipoglikemije uzrokovane konzumiranjem alkohola može se prevenirati na razne načine, koji uključuju adekvatnu ishranu gdje se preporučuje konzumiranje obroka sa ugljikohidratima tokom konzumiranja alkohola ili prestankom konzumiranja alkohola u potpunosti, regulisanje pravilnih doza inzulina, a kao najvažniji faktori moraju se navesti saradnja i svjesnost pacijenta o vlastitom zdravstvenom stanju. Ključ svega jeste u stvari umjerenost i opreznost prilikom konzumiranja etanola, i to ne samo kod dijabetičara nego i kod zdravih osoba.

Literatura:

1. Mathers CD, Loncar D (2006) Projections of Global Mortality and Burden of Disease from 2002 to 2030. *PLoS Med* 3(11): e442. doi:10.1371/journal.pmed.0030442
2. Ortiz MR (2017) Hypoglycemia in Diabetes. *Nurs Clin North Am* 52(4):565-574. doi: 10.1016/j.cnur.2017.07.006.
3. Kearney T, Dang C (2007) Diabetic and endocrine emergencies. *Postgrad Med J* 83(976):79-86.
4. Tuháčková M, Urbanová J, Brunerová L, Piřhová P, Kvapil M, Broř J (2019) Ethanol and risk of hypoglycemia in patients with type 1 diabetes mellitus: a brief overview for clinical practice. *Vnitr Lek.* 65(4):303. English.
5. Pedersen-Bjergaard U, Reubsæet JLE, Nielsen SL i sar. (2005) Psychoactive drugs, alcohol, and severe hypoglycemia in insulin-treated diabetes: Analysis of 141 cases. *Am J Med* 118(3): 307–310.
6. Turner BC, Jenkins E, Kerr D i sar. (2001) The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in Type 1 diabetes. *Diabetes Care* 24(11): 1888–1893.
7. R. Tetzschner, K. Nørgaard, A. Ranjan (2017) Effects of alcohol on plasma glucose and prevention of alcohol-induced hypoglycemia in type 1 diabetes—A systematic review with GRADE <https://doi.org/10.1002/dmrr.2965>
8. Delamater AM (2006) Improving Patient Adherence. *Clin Diabetes* 24 (2): 71–77. <https://doi.org/10.2337/diaclin.24.2.71>
9. Emanuele NV, Swade TF, Emanuele MA (1998) Consequences of alcohol use in diabetics. *Alcohol Health Res World.* 22(3):211-219.
10. Engler PA, Ramsey SE, Smith RJ (2013) Alcohol use of diabetes patients: the need for assessment and intervention. *Acta Diabetol.* 50(2):93-99. doi: 10.1007/s00592-010-0200-x.
11. Tripathi BK, Srivastava AK (2006) Diabetes mellitus: complications and therapeutics. *Med Sci Monit* 12(7):130-147.
12. Nakhleh A i Shehadeh N (2021) Hypoglycemia in diabetes: An update on pathophysiology, treatment, and prevention. *World J Diabetes.* 12(12):2036-2049. doi: 10.4239/wjd.v12.i12.2036.
13. Nikkilä EA i Taskinen MR (1975) Ethanol-induced alterations of glucose tolerance, postglucose hypoglycemia, and insulin secretion in

- normal, obese, and diabetic subjects. *Diabetes*. 24(10):933-943. doi: 10.2337/diab.24.10.933.
14. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA (2001) The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 24(11):1888-1893. doi: 10.2337/diacare.24.11.1888.
 15. Pietraszek A, Gregersen S, Hermansen K (2010) Alcohol and type 2 diabetes. A review. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 20(5):366-375. doi: 10.1016/j.numecd.2010.05.001.
 16. Carlsson S, HammarNi Grill V (2005) Alcohol consumption and type 2 diabetes. *Diabetologia*48, 1051–1054. <https://doi.org/10.1007/s00125-005-1768-5>
 17. Tourkmani AM, Alharbi TJ, Rsheed AMB, AlRasheed AN, AlBattal SM, Abdelhay O, Alqahtani A (2018) Hypoglycemia in Type 2 Diabetes Mellitus patients: A review article. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 12(5):791–794. doi:10.1016/j.dsx.2018.04.004
 18. May M i Schindler C (2016) Clinically and pharmacologically relevant interactions of antidiabetic drugs. *Therapeutic advances in endocrinology and metabolism*, 7(2):69-83.

TRIO FANTASTICO – DIJABETES, PRETILOST I HRONIČNA BOL

Ines Banjari¹, Jelena Balkić Widmann²

¹ Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Prehrambeno-tehnološki fakultet, Zavod za ispitivanje hrane i prehrane, Osijek, Hrvatska

² Klinički bolnički centar Osijek, Odjel za bolničku prehranu, nabavu i pripremu hrane, Osijek, Hrvatska

Pregledni rad

Sažetak

Ne baš tako fantastičan trio, dijabetes, pretilost i hronična bol sve su veći javnozdravstveni teret koji narušava kvalitetu života velikog dijela globalne populacije. Već je svaki za sebe brojčano impresivan. Hrvatska je prva u Evropskoj uniji po broju osoba s povećanom tjelesnom masom (42%) i debljinom (23%), a ni Bosna i Hercegovina ne zaostaje puno (40,4% s povećanom tjelesnom masom, 22,3% pretilih). Od dijabetesa u Evropi boluje 61 milion ljudi, a procjenjuje se da je čak 36% nedijagnosticiranih. Trećina svjetske populacije svakodnevno osjeća bol, a jedan od pet ljudi s hroničnom boli je mlađe od 30 godina.

Ono što im je zajedničko je da se radi o vrlo kompleksnim entitetima za koje kažemo da predstavljaju svojevrsni začarani krug koji značajno otežava, pa čak i onemogućava, napredak pacijenata. Drugim riječima, imaju aditivni učinak. Na primjer, u usporedbi s ljudima koji imaju normalnu tjelesnu masu, rekurentna bol se javlja kod 20% više ljudi s povećanom tjelesnom masom, 66% sa stadijem 1 pretilosti do čak 254% kod morbidno pretilih ljudi. Centralni adipozitet je povezan s većim rizikom od neuropatske boli i kod preddijabetičara. Sama neuropatska bol, koja je inače češća kod osoba starije životne dobi, može biti povezana s pretilošću koja je uzrokovana dijabetesom.

Liječenje pacijenata koji su zapeli u začaranom krugu ovog tria fantastica ne iziskuje samo velike finansijske izdatke; on je izazovan i za struku. Pristup mora biti individualiziran, multikomponentan i orjentiran na pacijenta. Cilj je naučiti pacijenta kako da pomogne sam sebi kada uz sebe nema profesionalnu pomoć. Fokus je potrebno staviti na racionalnu farmakoterapiju, prilagođenu i ciljanu fizičku aktivnost, individualiziranu fizikalnu terapiju, mogućnosti rješavanja depresivnih i anksioznih epizoda i katastrofizacije boli psihoterapijom, te dijetoterapiju usmjerenu na gubitak tjelesne mase, stabilizaciju i kontrolu glikemije i ublažavanje inflamacije

hranom. Također, često je potrebno uključiti suplementaciju zbog različitih ograničenja, što zbog lijekova, zdravstvenih i/ili prehrambenih ograničenja.

Ključne riječi: kronična bol; dijabetes; debljina; skrb usmjerena na pacijenta; dijetoterapija; suplementacija

Autor za korespondenciju: prof. dr. sc. Ines Banjari

Telefon: +385 31 224 339

E-mail: ibanjari@ptfos.hr

TRIO FANTASTICO – DIABETES, OBESITY AND CHRONIC PAIN

Ines Banjari¹, Jelena Balkić Widmann²

¹ *University Josip Juraj Strossmayer Osijek, Faculty of Food Technology,
Department for Food and Nutrition Research, Hrvatska*

² *University Hospital Centre Osijek, Department for Dietetics and Nutrition,
Osijek, Croatia*

Review paper

Abstract

Not so fantastic trio, diabetes, obesity and chronic pain, represent high burden for public health with tremendous effect on quality of life of significant proportion of global population. When it comes to numbers, each one is impressive on its own. Croatia is the first in the EU for number of overweight (42%) and obese (23%) people, and Bosnia and Herzegovina is not lagging behind either (40.4% overweight, 22.3% obese). Diabetes affects 61 million people across Europe, and additional 36% are undiagnosed. One third of the world's population suffers from chronic pain, with 1 out of 5 being under the age of 30.

The trio is a complex entity, for which we say that represents an enchanted circle which disables patient's progress. In other words, they have an additive effect. For example, in comparison to people with normal weight people, overweight people reported 20% higher rates of recurring pain, class I obesity people 68%, up to staggering 254% in morbidly obese. Central adiposity increases the risk of neuropathic pain in pre-diabetics. Neuropathic pain, which is more common in elderly, may be linked to obesity through diabetes.

Treatment for patients stuck in *trio fantastico* circle requires not only substantial financial allocations, it is very challenging in professional sense. The approach must be individualized, multicomponent, and patient-centred. The aim is to teach patients how to help themselves while not having professional help by its hand. Focus should be put on rational pharmacotherapy, adjusted and specific physical activity, individualized physical therapy, possibilities to deal with depression, anxiety and pain catastrophizing through psychotherapy, and diet therapy focused on weight loss, glycaemia stabilization and control, and achieving anti-inflammatory

effect with foods. Also, supplementation is often needed due to a number of limitations; from medications, health and/or dietetic constrains.

Keywords: Chronic Pain; Diabetes; Obesity; Patient-Centred Care; Diet Therapy; Supplementation

Corresponding author: Ines Banjari, PhD, Prof.

Phone: +385 31 224 339

E-mail: ibanjari@ptfos.hr

Uvod

Teret nezaraznih hroničnih bolesti kontinuirano raste. Prema zadnjim dostupnim podacima istraživanja iz 2019. godine, u usporedbi s podacima iz 1990-ih godina, bolesti povezane sa pretilošću (koje uključuju i dijabetes tipa 2) i hronična bol, posebno u osoba u dobi od 50+ godina su na samom vrhu prema indikatoru DALY (eng. disability-adjusted life-years) (GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators, 2020). Rastuće stope pretilosti prati (World Obesity, 2023) i rast broja oboljelih s dijabetesom tipa 2 (IDF, 2022). Dijabetes predstavlja jednu od najvažnijih endokrinoloških bolesti današnjice. Bol u donjem dijelu leđa (križobolja) je najčešći muskoskeletalni poremećaj i glavni uzrok disabiliteta globalno (Heuch i sur., 2018). Oboljeli od dijabetesa često pate od udruženih stanja: pretilosti i hronične boli (Callaghan i sar., 2018; Okifuji i Hare, 2015).

Dok je odnos pretilosti i hronične boli jasno potvrđen, odnos dijabetesa i hronične boli nije toliko jasan iako je potvrđeno da dijabetes povećava rizik od degeneracije diska ali i lumbarne spinalne stenoze. Ipak, neki faktori rizika su im zajednički (**Tablica 1**), kao što su niska razina fizičke aktivnosti, loše prehranbene navike i pušenje.

Tablica 1 Faktori rizika za hroničnu bol (prilagođeno prema Mills i sar., 2019)

Demografski	dob
	spol
	etnička pripadnost
	socioekonomske karakteristike
	zaposlenje i faktori povezani sa zaposlenjem
Životni stil	pušenje
	alkohol
	fizička aktivnost
	pretilost
	status vitamina D i izloženost sunčevom svjetlu
Klinički	osjetljivost/tolerancija boli
	druga zdravstvena stanja
	mentalno zdravlje
	hirurške i druge medicinske intervencije
	tjelesna masa
	poremećaji spavanja
	genetika
Drugi	stavovi o boli
	povijest ozljeda i/ili izloženosti nasilju

Bol se prema Međunarodnoj udruzi za proučavanje boli (IASP) definira kao „neugodan osjećaj i osjećajni doživljaj povezan sa stvarnim ili potencijalnim oštećenjem tkiva ili opisan u vrijeme takvog oštećenja“ (Morović-Vergles, 2007). Bol je zaštitni mehanizam koji se javlja pri bilo kakvom oštećenju tkiva te zatim potiče reakcije u tijelu kojima se pokušava smanjiti taj bolni podražaj (Guyton i Hall, 2006). Problem nastaje kada je ta reakcija previše izražena (hiperalgezija) ili kada se javlja u nepotrebnim situacijama, npr. kada je bolni podražaj već prošao ili kada je konstantno prisutan. Hiperalgija je povećana bolna osjetljivost na nociceptivni podražaj (Barada, 2014). Bol se percipira ili doživljava u mozgu, a na nju utiče i emocionalno stanje, nesanica, socijalno blagostanje i drugi faktori (Mills i sar., 2019; Girotto i sar., 2012). Odnosno, percepcija kronične boli rezultat je subjektivnih kvantitativnih, kvalitativnih i osjećajnih faktora, iskustva uz kulturne, društvene i ekonomske faktore (Mills i sar., 2019).

Put širenja bolnog podražaja od mjesta ozljede do mozga (nociceptivni put) dijeli se u četiri faze: transdukcija (podražaj), transmisija (prijenos), modulacija (obrada) i percepcija (svjesno doživljavanje) (Persoli-Gudelj i sar., 2016).

Nociceptori mogu biti podraženi mehaničkim, hemijskim i toplinskim medijatorima te drugim alogenim tvarima (npr. serotonin, histamin, bradikin i medijatori upale) koje se oslobađaju u okolini nociceptora i snižavaju prag podražljivosti. Kod dugotrajnih podražaja, ova primarna hiperalgija se može proširiti i na nociceptore okolnoga neoštećenog tkiva, čime nastaje sekundarna hiperalgija (Persoli-Gudelj i sar., 2016). Transmisija podrazumijeva prijenos podražaja s nociceptora u leđnu moždinu perifernim živcima, uz djelovanje neurotransmitera (glutamati, aspartati, supstancija P i drugi) koji utiču na brzinu prenosa bolnog impulsa (Girotto i sar., 2012). Modulacija se obavlja u leđnoj moždini, gdje se obrađuje informacija o boli s periferije, odnosno modulira podražaj koji tada s pomoću specijalnih mehanizama putuje u centar za bol u mozgu (talamus) (Girotto i sar., 2012).

Povezanost pretilosti, dijabetesa tipa 2 i hronične boli

Povezanost između pretilosti i hronične boli je nedvojbeno potvrđena. Pretilost je češća među osobama s hroničnom boli, ali je i učestalost pojave hronične boli viša u pretilih pacijenata (Geha i sar., 2014; Janke i Kozak, 2012; Okifuji i Hare, 2015; Shiri i sar., 2010; Stone i sar., 2012). U usporedbi s pacijentima s normalnim indeksom tjelesne mase, pacijenti s povećanom tjelesnom masom imali su 20% veću stopu ponavljajuće boli, pacijenti s pretilošću prvog stepena 68%, pacijenti s pretilošću drugog stepena 136 %, a morbidno pretili čak 254% veću pojavnost ponavljajuće boli (Okifuji i Hare, 2015).

Povezanost između pretilosti i hronične boli nije potpuno razjašnjena, no predloženi su potencijalni mehanizmi koji uključuju strukturalne, mehaničke i bihevioralne promjene (Janke i Kozak, 2012).

Pritisak na zglobove i kralježnicu raste linearno s povećanjem tjelesne mase (Okifuji i Hare, 2015). Pretili pacijenti uobičajeno imaju izmijenjenu mehaniku tijela, držanje i hod, što djelomično objašnjava ulogu pretilosti na bol (Shiri i sar., 2010). Istovremeno, hronična bol može rezultirati povećanjem tjelesne mase, zbog smanjene fizičke aktivnosti (Geha i sar., 2014; Shiri i sar., 2010). Različiti genetski, psihološki i/ili metabolički procesi također mogu pridonijeti pojavi obaju patoloških stanja.

Ne treba zaboraviti kako je u trenutku postavljanja dijagnoze dijabetesa tipa 2 polovina muškaraca i čak 70% žena pretilo. Adipozno tkivo je metabolički aktivno s brojnim endokrinim funkcijama i direktno utiče na proizvodnju citokina: interleukina (IL), faktora nekroze tumora alfa (TNF- α) i adipokina (adiponektin, leptin i adipsin) (Brady i sar., 2018). Za leptin i adipsin smatra se da su uzročno-posljedična veza između pretilosti i osteoartritisa, a TNF- α , IL-6 i IL-8 povezani su sa strukturalnim abnormalnostima zglobova, nociceptivnim putevima i nastankom hronične boli. Povećane razine adipsina također su povezane s osteoartrozom koljena i boli u lumbalnom dijelu kralježnice u pretilih, a inače zdravih pacijenata (Martel-Pelletier i sar., 2016). Pretili pacijenti imaju povećanu razinu proupalnih biljega u serumu (IL-6 i C-reaktivnog proteina, CRP) upravo zbog hronične upale niskog intenziteta koja je obilježje pretilosti (Brady i sar., 2018; Martel-Pelletier i sar., 2016; Okifuji i Hare, 2015).

Hronična upalna stanja također su povezana s kliničkom depresijom koja često prati pacijente s hroničnom boli, pa ako su pretili i/ili imaju i dijagnozu dijabetesa tipa 2, ozbiljnost depresije dodatno je izražena (Darwish i sar., 2018).

Neovisno o uzroku, hronična bol, pretilost i dijabetes tipa 2 imaju aditivne učinke, koji rezultiraju smanjenom kvalitetom života i višom stopom invaliditeta. Ipak, brojna istraživanja pokazuju da se smanjenjem tjelesne mase povoljno djeluje na kontrolu glikemije i druge markere kardiovaskularnog zdravlja, a može rezultirati i smanjenjem intenziteta boli (Soll i sar., 2022; Masheb i sar., 2015; Messier i sar., 2013; Larsson, 2004; Okifuji i Hare, 2015; Dong i sar., 2021).

Uloga prehrane

Mediteranska prehrana je potvrđena kao jedna od najučinkovitijih za prevenciju nezaraznih hroničnih bolesti (Dominguez i sar., 2023) i bolesti povezanih s pretilošću (Estruch i Ros, 2020), a ujedno se povezuje s nižim rizikom od kardiovaskularnog mortaliteta (Banjari i sar., 2013).

Osnovne karakteristike mediteranske prehrane su visok unos povrća, voća, orašastih plodova, cjelovitih žitarica i maslinovog ulja uz umjerenu konzumaciju ribe i peradi i mali unos slatkisa, crvenog mesa i mliječnih proizvoda. Nutritivno, mediteranska prehrana ima smanjeni udio zasićenih a povećani udio nezasićenih, posebno mononezasićenih masnih kiselina, izbalansiran unos omega-6 i omega-3 masnih kiselina, uz značajan unos prehrambenih vlakana i obilje potentnih antioksidanasa (Bach-Faig i sar., 2011).

Upravo se ovim karakteristikama mediteranske prehrane pripisuje pozitivan učinak na upalne procese u ljudskom organizmu vidljive u sniženju razine IL-1, CRP-a i drugih markera upale (Chapkin i sar., 2009; Lourida i sar., 2013; Sofi i sar., 2013; Totsch i sar., 2015). Jedna od osnovnih karakteristika pretilosti je tzv. hronična upala niskog intenziteta (Khanna i sar., 2022) a kod dijabetesa tipa 2, ova hronična upala je povezana s razvojem i progresijom dugoročnih komplikacija poput nefropatije, neuropatije i retinopatije (Okdahl i sar., 2022).

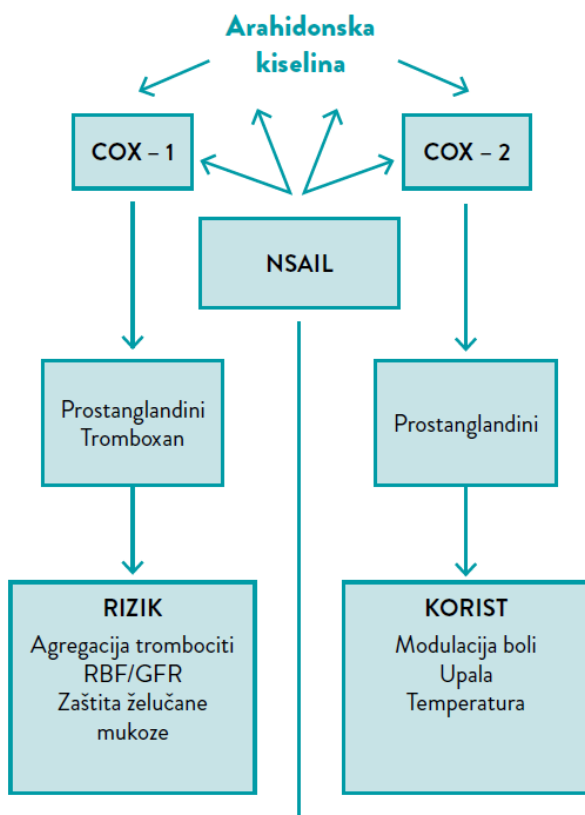
Za razliku od pretilosti i dijabetesa, za hroničnu bol nema službenih preporuka o prehrani. Ipak, prehrana kod hronične boli bi se trebala uskladiti s principima mediteranske prehrane gdje se specifičnom kombinacijom hrane postižu najbolji učinci na smanjenje intenziteta boli.

Budući da glad uvelike pogoršava simptome hronične boli (Pollatos i sar., 2012), imperativ je konzumirati pet manjih obroka na dan kako bi se izbjegla hipoglikemija koja znatno smanjuje prag i toleranciju boli (Pollatos i sar., 2012). Svakako treba uzeti u obzir kako je prehrana kod velikog broja pacijenata s hroničnom boli okarakterizirana čestim i često obilnim obrocima, uz značajnu konzumaciju hrane bogate jednostavnim ugljikohidratima, najčešće šećerom, natrijem i masnoćama a kao kompenzatorni mehanizam osjeta boli ili kombinacije osjeta boli i lošeg raspoloženja (Darbor i sar., 2016; Geha i sar., 2014; Janke i Kozak, 2012; Tomiyama i sar., 2011). Konzumiranje takve hrane pak rezultira povećanom produkcijom upalnih citokina što dugoročno pogoršava osjećaj boli, ali i pretilost (Totsch i sar., 2015). Geha i sar. (2014) pretjerano uživanje u visokokaloričnoj hrani kod pacijenata s hroničnom boli opisuju kao otupljivanje hranom. Upravo je iz ovih razloga važno pacijente osvijestiti o važnosti redovnog uzimanja obroka, uz obavezno uključivanje doručka koji, osim uloge u dugoročnoj kontroli glikemije i kontroli apetita, ima važnu

ulogu zbog mogućih nuspojava nesteroidnih antireumatika, koji iritiraju želudac i mogu rezultirati pojavom ulkusa (čira). Kod pretilih osoba vrlo je važno odrediti energetske potrebe koje bi trebalo prilagoditi njihovoj idealnoj, a ne trenutnoj tjelesnoj masi jer i mala redukcija tjelesne mase daje povoljne rezultate na kontrolu glikemije ali i intenzitet boli.

Povećan unos vlakana (voće, povrće, cjelovite žitarice) i vode preporučuje se u slučaju česte konstipacije zbog uzimanja opioidnih analgetika. U prehranu se mogu uključiti i prirodne vode s višim sadržajem magnezija ili razmotriti suplementaciju magnezijem za olakšanje tegoba konstipacije (Mori i sar., 2021) ali i koristi magnezija kod dijabetesa (Piuri i sar., 2021). Magnezij je fiziološki blokator N-metil-D-aspartatnih receptora (NMDA-R), a pretpostavlja se njegov deficit može aktivirati NMDA receptor i dugotrajnu osjetljivost nociceptivnih puteva, stoga pacijente treba savjetovati da konzumiraju hranu bogatu magnezijem (tamna čokolada, zeleno lisnato povrće, bademi, avokado, bundeva i banane) (Bell i sar., 2012).

Protuupalni učinak se postiže unosom plave morske ribe (skuša, tuna, srdela) i riba iz hladnih mora (haringa, losos) koje sadrže potentne omega-3 polinezasićene masne kiseline (PUFA). Današnja prehrana obiluje zasićenim i *trans* masnim kiselinama, kao i omega-6 masnim PUFA, koje različitim mehanizmima potiču upalne procese u organizmu. Arahidonska kiselina, kao glavni predstavnik omega-6 PUFA, predstavlja glavni supstrat u proizvodnji proupalnih prostaglandina (**Slika 1**) pa njezin prevelik unos rezultira već spomenutom hroničnom upalom niskog intenziteta (Bell i sur., 2012; De Gregori i sur., 2016). Metaboliti arahidonske kiseline (prostaglandini, leukotrieni, hidroksikiseline) pojačavaju alogeni učinak histamina i bradikina čime se smanjuje prag podražljivosti (Jang i sar., 2020). Upalni put posredovan arahidonskom kiselinom može se inhibirati ugradnjom dokozaheksaenske (DHA), eikosapentaenske (EPA) i alfa-linolenske (ALA) masne kiseline, predstavnika omega-3 PUFA u fosfolipidni dvosloj membrane ćelija kompeticijskim procesom (Engler, 2017). Zbog toga se pojačava biosinteza lipidnih medijatora, kao što su resolvini, protektini i maresini, koji pomažu u vazodilataciji arterija i inhibiciji upalnih procesa (Engler, 2017). Ti procesi snižavaju serumski CRP, razinu proupalnih eikosanoida, citokina, kemokina i drugih upalnih biljega (Chapkin i sar., 2009; De Gregori i sar., 2016; Soveyd i sar., 2017; Totsch i sar., 2015). Kako bi se djelovalo na produkciju protuupalnih citokina omjer omega-3 i omega-6 PUFA u prehrani bi trebao biti 1 : 1. Ukoliko kroz prehranu nije moguće ostvariti ovaj omjer, potrebno je uvesti suplementaciju omega-3 PUFA prilikom čega je potrebno voditi računa o količinama EPA i DHA u proizvodu.



Slika 1 Mehanizam uticaja arahidonske kiseline i njenih metabolita na kontrolu osjeta boli (prema Persoli-Gudelj i sar., 2016)

Fenolne frakcije maslinovog ulja pokazale su se vrlo potentnim antioksidansima, posebno oleokantal koji inhibira ciklooksigenazu 1 i 2, odnosno ima djelovanje uporedivo s ibuprofenom te se naziva prirodnim nesteroidnim antireumatikom (Bell i sar., 2012; Parkinson i Keast, 2014). Flavonoidi su biljni spojevi koji imaju snažno antioksidativno i protuupalno djelovanje, te mogu imati i antihiperaglezijsko djelovanje. Pijenje crvenog vina, uz obrok, kao još jedna od karakteristika mediteranske prehrane se pokazalo učinkovitim u smanjenju kardiovaskularnog rizika (Muñoz-Bernal i sar., 2021) te kod oboljelih od dijabetesa tipa 2 (Golan i sar., 2019).

Antocijani iz trešnje i kvercetin iz čaja ovisno o dozi smanjuju hiperalgeziju povezanu s upalom (Serafini i sar., 2010), a flavonoidi iz soje (genistein) imaju antihiperalgezijsko djelovanje (Bell i sar., 2012). Monoterpeni iz esencijalnih ulja citrusa također pokazuju snažan analgetski i protuupalni učinak (Banjari i sar., 2020). Druge bioaktivne komponente s obećavajućim dokazima za antihiperalgezijske efekte su α -lipoična kiselina i vitamin E

kojih ima u zelenom lisnatom povrću (špinat, brokula) te kvascu (Bell i sar., 2012).

Zaključak

Rastući trend pretilosti, dijabetesa tipa 2 i hronične boli značajno narušava kvalitetu života sve većeg broja ljudi. Svaki od ova tri entiteta su izazov za sebe, a kada su prisutni zajedno, ispoljavaju aditivni učinak i pacijent ulazi u začarani krug koji značajno otežava liječenje ali i samo stanje pacijenta. Loše prehrambene navike i životni stil ono su što povezuje ova tri stanja, a njihovom promjenom se, uz druge terapijske postupke značajno može poboljšati zdravstveni ishod i kvaliteta života. Prehrana bazirana na principima mediteranske, odnosno kombinacija hrane, se kroz istraživanja pokazala kao najefikasnija u kontroli glikemije, tjelesne mase i upalnih markera. Također, ciljana suplementacija se treba razmotriti u slučajevima kada se prehranom ne mogu osigurati dovoljne količine spomenutih nutrijenata i bioaktivnih komponenti.

Literatura

- Bach-Faig A, Berry EM, Lairon D i sur. (2011) Mediterranean Diet Foundation Expert Group. Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates. *Public Health Nutr* 14(12A):2274-2284.
- Banjari I, Bajraktarović-Labović S, Misir A, Huzjak B (2013) Mediterranean diet and cardiovascular diseases. *Timočki medicinski glasnik* 38(4): 188-202.
- Banjari I, Balkić J, Waisundara VY (2020) Analgesic Potential of Monoterpenes from Citrus Essential Oils. In: Waisundara VY, Banjari I, Balkić J (eds) *Pain Management*. InTech Open.
- Bell RF, Borzan J, Kalso E, Simonnet G (2012) Food, pain and drugs: Does it matter what pain patients eat? *Pain* 153:1993-1996.
- Brady SRE, Mousa A, Naderpoor N i sur. (2018) Adipsin Concentrations Are Associated with Back Pain Independently of Adiposity in Overweight or Obese Adults. *Front Psychol* 9:93.
- Callaghan BC, Gao L, Li Y i sur. (2018) Diabetes and obesity are the main metabolic drivers of peripheral neuropathy. *Ann Clin Transl Neurol* 5(4):397-405.
- Chapkin RS, Kim W, Lupton JR, McMurray DN (2009) Dietary docosahexaenoic and eicosapentaenoic acid: Emerging mediators of inflammation. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 81(2-3): 187-191.

- Darbor KE, Lench HC, Carter-Sowell AR (2016) Do People Eat the Pain Away? The Effects of Acute Physical Pain on Subsequent Consumption of Sweet-Tasting Food. *PLoS One* 11(11):e0166931.
- Darwish L, Beroncal E, Sison MV, Swardfager W (2018) Depression in people with type 2 diabetes: current perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes* 11:333-343.
- De Gregori M, Muscoli C, Schatman ME i sur. (2016) Combining pain therapy with lifestyle: the role of personalized nutrition and nutritional supplements according to the SIMPAR Feed Your Destiny approach. *J Pain Res* 9:1179-1189.
- Dominguez LJ, Veronese N, Di Bella G i sur. (2023) Mediterranean diet in the management and prevention of obesity. *Exp Gerontol.* 174:112121.
- Dong HJ, Dragioti E, Rivano Fischer M, Gerdle B (2021) Lose Pain, Lose Weight, and Lose Both: A Cohort Study of Patients with Chronic Pain and Obesity Using a National Quality Registry. *J Pain Res* 14:1863-1873.
- Engler MM (2017) Role of Dietary Omega-3 Fatty Acids in Hypertension. *Ann Nurs Pract* 4(1):1077.
- Estruch R, Ros E (2020) The role of the Mediterranean diet on weight loss and obesity-related diseases. *Rev Endocr Metab Disord* 21(3):315-327.
- GBD 2019 Diseases and Injuries Collaborators (2020) Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet* 396(10258):1204-1222.
- Geha P, de Araujo I, Green B, Small DM (2014) Decreased food pleasure and disrupted satiety signals in chronic low back pain. *Pain* 155:712-722.
- Giroto D, Bajek G, Ledić D i sur. (2012) Patofiziologija bolnog puta. *Medicina fluminensis* 48(3):271-277.
- Golan R, Gepner Y, Shai I (2019) Wine and Health-New Evidence. *Eur J Clin Nutr* 72(Suppl 1):55-59.
- Guyton AC, Hall JE (2006): *Medicinska fiziologija*. Medicinska naklada, Zagreb.
- Heuch I, Heuch I, Hagen K i sur. (2018) Is chronic low back pain a risk factor for diabetes? The Nord-Trøndelag Health Study. *BMJ Open Diab Res Care* 6:e000569.
- IDF, International Diabetes Federation (2022) *IDF Diabetes Atlas 2022*, 10th Edition. IDF, 2022. <https://diabetesatlas.org/> Accessed April 5, 2023.
- Jang Y, Kim M, Hwang SW (2020) Molecular mechanisms underlying the actions of arachidonic acid-derived prostaglandins on peripheral nociception. *J Neuroinflammation* 17;30.

- Janke EA, Kozak AT (2012) "The More Pain I Have, the More I Want to Eat": Obesity in the Context of Chronic Pain. *Obesity* 20:2027-2034.
- Khanna D, Khanna S, Khanna P i sur. (2022) Obesity: A Chronic Low-Grade Inflammation and Its Markers. *Cureus* 14(2):e22711.
- Larsson UE (2004) Influence of weight loss on pain, perceived disability and observed functional limitations in obese women. *Int J Obes Relat Metab Disord* 28(2):269-277.
- Lourida I, Soni M, Thompson-Coon J i sur. (2013) Mediterranean diet, cognitive function, and dementia: a systematic review. *Epidemiology* 24(4):479-489.
- Martel-Pelletier J, Raynald JP, Dorais M i sur. (2016) The levels of the adipokines adiponin and leptin are associated with knee osteoarthritis progression as assessed by MRI and incidence of total knee replacement in symptomatic osteoarthritis patients: a post hoc analysis. *Rheumatology* 55:680-688.
- Masheb RM, Lutes LD, Kim HM i sur. (2015) Weight Loss Outcomes in Patients with Pain. *Obesity* 23:1778-1784.
- Messier SP, Mihalko SL, Legault C i sur. (2013) Effects of Intensive Diet and Exercise on Knee Joint Loads, Inflammation, and Clinical Outcomes Among Overweight and Obese Adults With Knee Osteoarthritis. *JAMA* 310(12):1263-1273.
- Mills SEE, Nicolson KP, Smith BH (2019) Chronic pain: a review of its epidemiology and associated factors in population-based studies. *Br J Anaesth* 123(2):e273-e283.
- Mori H, Tack J, Suzuki H (2021) Magnesium Oxide in Constipation. *Nutrients* 13(2):421.
- Muñoz-Bernal ÓA, Coria-Oliveros AJ, de la Rosa LA i sur. (2021) Cardioprotective effect of red wine and grape pomace. *Food Res Int* 140:110069.
- Okdahl T, Wegeberg AM, Pociot F i sur. (2022) Low-grade inflammation in type 2 diabetes: a cross-sectional study from a Danish diabetes outpatient clinic. *BMJ Open* 12(12):e062188.
- Okifuji A, Hare BD (2015) The association between chronic pain and obesity. *J Pain Res* 8:399-408.
- Parkinson L, Keast R (2014) Oleocanthal, a Phenolic Derived from Virgin Olive Oil: A Review of the Beneficial Effects on Inflammatory Disease. *Int J Mol Sci* 15:12323-12334.
- Persoli-Gudelj M, Lončarić-Katušić M, Mišković P (2016) Bol i smjernice za suzbijanje boli pri kroničnoj rani. *Acta Med Croatica* 70:53-57.
- Piuri G, Zocchi M, Della Porta M i sur. (2021) Magnesium in Obesity, Metabolic Syndrome, and Type 2 Diabetes. *Nutrients* 13(2):320.

- Pollatos O, Herbert BM, Fustos J i sur. (2012) Food deprivation sensitizes pain perception. *Journal of psychophysiology* 26:1-9.
- Serafini M, Peluso I, Raguzzini A (2010) Session 1: Antioxidants and the immune system Flavonoids as anti-inflammatory agents. *Proceedings of the Nutrition Society* 69:273-278.
- Shiri R, Karppinen J, Leino-Arjas P i sur. (2010) The Association Between Obesity and Low Back Pain: A Meta-Analysis. *Am J Epidemiol* 171:135-154.
- Sofi F, Macchi C, Casini A (2013) Mediterranean diet and minimizing neurodegeneration. *Curr Nutr Rep* 2:75-80.
- Soll D, Gawron J, Pletsch-Borba L i sur. (2022) Long-term impact of the metabolic status on weight loss-induced health benefits. *Nutr Metab (Lond)* 19(1):25.
- Tomiyama AJ, Dallman MF, Epel ES (2011) Comfort food is comforting to those most stressed: Evidence of the chronic stress response network in high stress women. *Psychoneuroendocrinology* 36(10):1513-1519.
- Totsch SK, Waite ME, Sorge RE (2015) Dietary influence on pain via the immune system. *Prog Mol Biol Transl Sci* 131:435-469.
- World Obesity (2023) Global Obesity Observatory, Presentation maps. World Obesity, 2023.
<https://data.worldobesity.org/maps/?area=trends&group=F&year=2020>
Accessed April 5, 2023.

