

## УТИЦАЈ ТРОНЕДЕЉНЕ РЕДУКЦИОНЕ ДИЈЕТЕ НА КРВНИ ПРИТИСАК, ЛИПИДНИ ПРОФИЛ И ГЛИКОРЕГУЛАЦИЈУ КОД МОРБИДНО ГОЈАЗНИХ ОСОБА

Биљана БЕЛЕСЛИН, Јасмина ЂИРИЋ, Милош ЖАРКОВИЋ, Зорана ПЕНЕЗИЋ,  
Светлана ВУЈОВИЋ, Божо ТРБОЈЕВИЋ, Милка ДРЕЗГИЋ

Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

### КРАТАК САДРЖАЈ

**Увод** Гојазност је удружена с развојем многих компликација, а најтеже од њих су кардиоваскуларне болести и шећерна болест.

**Циљ рада** Циљ рада је био да се испита утицај тронедељне редукционе дијете код морбидно гојазних особа на вредности крвног притиска, липидног профила и параметара гликорегулације.

**Метод рада** Испитивањем је обухваћено 110 болесника (33 мушкарца и 77 жена), просечне старости од  $35 \pm 1$  годину, просечне телесне тежине од  $131,7 \pm 2,6$  килограма, просечног индекса телесне масе (*BMI*) од  $45,4 \pm 0,8$   $kg/m^2$ , који су смештени у болницу ради смањења телесне тежине режимом тронедељног терапијског гладовања. Свим испитаницима су током тронедељне редукционе дијете бележене промене крвног притиска, нивоа липида, гликемије и инсулинемије. На основу почетних вредности гликемије и инсулинемије, инсулинска сензитивност је одређивана методом *HOMA* (*Homeostasis Model Assessment*).

**Резултати** Током тронедељне редукционе дијете телесна тежина испитаника је смањена са  $131,7 \pm 2,6$   $kg$  на  $117,7 \pm 2,4$   $kg$  ( $p < 0,001$ ). Дијета је довела до значајног смањења ( $p < 0,001$ ) систолног и дијастолног крвног притиска, укупне вредности холестерола, холестерола мале густине и триглицерида, као и почетних вредности гликемије и инсулинемије. Такође, дошло је до значајног ( $p < 0,05$ ) повећања осетљивости на инсулин од  $54 \pm 6\%$  (пре дијете) до  $89 \pm 13\%$  (на крају дијете).

**Закључак** Тронедељна редукциона дијета је код морбидно гојазних особа довела до значајног смањења и нормализације крвног притиска, нивоа липида, као и гликорегулације уз побољшање осетљивости на инсулин.

**Кључне речи:** гојазност; тронедељна редукциона дијета; крвни притисак; липиди; гликемија; инсулинска сензитивност

### УВОД

Гојазност је хронично метаболичко обољење које се одликује вишком масног ткива. Светска здравствена организација је 1997. године прогласила гојазност глобалном епидемијом, која представља озбиљну претњу здрављу човечанства, пре свега због повећања ризика од коморбидитета [1]. Гојазност изражена индексом телесне масе (*Body Mass Index* – *BMI*) већим од  $30$   $kg/m^2$  удружена је с настанком многих компликација, које могу бити механичке, метаболичке и комбиноване [1]. Међутим, до највећег морбидитета и морталитета доводе компликације које су у вези с развојем кардиоваскуларних болести и шећерне болести, до којих долази услед повишеног крвног притиска, повишеног нивоа липида и поремећене гликорегулације код гојазних особа.

Многе епидемиолошке студије су покушале да утврде однос између гојазности и настанка кардиоваскуларних болести. Позната студија Фрамингем (*The Framingham Heart Study*) [2] је недвосмислено показала да је гојазност значајан независан предиктор кардиоваскуларних болести. Утицај гојазности на кардиоваскуларни систем је велики, посебно на вредности крвног притиска [3]. Познато је да је крвни притисак код гојазних особа често повишен и да расте с повећањем телесне тежине, међутим, механизам настанка хипертензије није сасвим јасан [2-4]. Укупна вредност холестерола је код гојазних особа такође повећана (углавном ускладиштен у масном ткиву) [5]. Повећано је и билијарно лучење холестерола, што за по-

следицу има повећану инциденцију жучних каменаца код гојазних особа. Код гојазних људи такође су повишене вредности триглицерида и холестерола мале густине (*LDL*-холестерол), а ниже вредности холестерола велике густине (*HDL*-холестерол) [6]. Резистенција на инсулин и хиперинсулинемија представљају значајне одлике гојазности. Исто тако, резистенција на инсулин је препозната и као веза између гојазности и развоја дијабетес мелитуса [7].

Ривен (*Reaven*) [7] је 1988. године дефинисао синдром резистенције на инсулин, или синдром X, као удруженост резистенције на инсулин, гојазности, дислипидемије, неподношења гликозе или дијабетеса и повишене вредности крвног притиска. Међутим, у новије време, *National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATP III)* је предложио нову дефиницију метаболичког синдрома која подразумева присуство најмање три метаболичка поремећаја од следећих наведених: абдоменска гојазност, мале вредности *HDL*-холестерола, повишене вредности триглицерида, гликемије наше и крвног притиска [8].

### ЦИЉ РАДА

Циљ рада је био да се испита утицај тронедељне редукционе дијете на поједине параметре метаболичког синдрома. Мерене су и бележене вредности крвног притиска, липидног профила и параметри гликорегулације, те испитивана њихова могућа повезаност.

## МЕТОД РАДА

Испитивањем је обухваћено 110 болесника (33 мушкарца и 77 жена), просечне старости од  $35 \pm 1$  године (распон: 19-50 година). Сви болесници су примљени на Институт за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма Клиничког центра Србије у Београду ради смањења телесне тежине режимом тронедељног терапијског гладовања. Степен ухрањености испитаника изражен је помоћу *BMI*, који представља количник вредности телесне тежине и квадрата телесне висине ( $kg/m^2$ ). Класификација степена ухрањености је извршена према препорукама Светске здравствене организације [9].

Пре почетка тронедељног терапијског гладовања болесници су клинички и лабораторијски испитани, а критеријум за укључивање у студију били су: изостанак било које друге болести (болести јетре, бубрега, нервних или ендокринолошких болести), нормалан електрокардиограм, непостојање евиденције о коронарној болести, миокардиопатији или значајној срчаној мани. Болеснице су биле у генеративном периоду и ниједна није узимала контрацептиве. Такође, ниједан болесник није био примао хиполипемике, бета блокаторе и диуретике.

Термини „терапијско гладовање“, „нискокалоријска дијета“ и „веома нискокалоријска дијета“ се користе да дефинишу дијете у односу на број унетих калорија [10]. Тако је веома нискокалоријска дијета она која садржи 200-800 *kcal* дневно. Гладовање је дијета са мање од 200 *kcal* у току дана, а нискокалоријска дијета она са више од 800 *kcal* на дан. Ни код једног испитаника дијета није почела без претходног искључивања свих контраиндикација за редукциону дијету и сагласности самог болесника за примену терапије.

Код 98 испитаника (89%) примењен је режим гладовања. Од првог дана редукционе дијете болесници су пили само минералну воду (2-2,5 литра дневно), а од четвртог дана примењивани су мултивитамиински препарати. Код болесника код којих су вредности мокраћне киселине после седмог дана биле веће од 700 *mmol/l* додаван је и алопуринол (обично два-три по 100 *mg*). Код 12 испитаника (11%) који су узимали антихипертензивну терапију примењена је веома нискокалоријска дијета готовим производом фресубина са фиксним бројем калорија (400 *ml* дневно; укупно 420 *kcal*; поред електролита и мултивитамина садржи и 3,8 *g* протеина, 13,8 *g* угљених хидрата и 3,4 *g* масти). Током тронедељне редукционе дијете није организована физичка активност.

### Клиничка и биохемијска испитивања

Болесници су током дијете контролисани свакога дана ради узимања података о субјективним тегама, мерења крвног притиска, одређивања телесне тежине и *BMI*. Вредности укупног холестерола, *HDL* и

*LDL* холестерола и триглицерида одређиване су стандардним методима (ујутро, наште) код свих испитаника пре почетка, током и на крају гладовања. Такође је на почетку терапијске дијете 4. и 21. дана извођен орални тест оптерећења гликозом (*OGTT*), ујутро, после ноћног гладовања. После узимања узорка крви за одређивање нивоа гликемије и инсулина, испитаници су попили 75 *g* гликозе растворене у 300 *ml* воде. Узорци крви су узимани после 30, 60, 90 и 120 минута. Вредности гликозе у 120. минути мање од 7,8 *mmol/l* сматрале су се нормалним, вредности од 7,8 до 11,1 *mmol/l* су указивале на оштећену подношљивост гликозе, а веће од 11,1 *mmol/l* на дијабетес (према критеријумима Светске здравствене организације и Америчког удружења за дијабетес – *WHO/ADA*). Индекс *НОМА* (*Homeostasis Model Assessment*) је рачунат према формули: [инсулин наште (*pmol/l*) / 600] × гликоза наште (*mmol/l*) / 22,5] и затим конвертован у проценте осетљивости на инсулин ( $1 / \text{НОМА} \times 100$ ) [11].

### Статистичка анализа

Све клиничке и биохемијске вредности су унете у посебно дизајнирану базу података, а потом су анализиране у статистичком програму *SPSS 8.0*. Све вредности су изражене као средња вредност са стандардном грешком. Поређење вредности мерених само на почетку и на крају анализираних су Студентовим *t*-тестом за парна мерења. Тамо где су вршена мерења и у току редукционе дијете коришћена је *ANOVA* за понављана мерења. Анализа односа између различитих антропометријских, биохемијских и гликорегулационих параметара вршена је путем корелације – Пирсонов (*Pearson*) коефицијент корелације *r*. Такође, тамо где није била нормална дистрибуција индивидуалних података коришћени су и непараметријски тестови за парна мерења: Вилкоксон (*Wilcoxon*), Фридманов (*Friedman*), Спирманов (*Spearman*) *p*-тест и Фишеров (*Fisher*) тест. Сви резултати су сматрани значајним за  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛТАТИ

Тронедељна редукциона дијета је довела до значајног губитка у телесној тежини ( $p < 0,001$ ) и значајног смањења *BMI* ( $p < 0,001$ ), што је приказано у табели 1. Током терапије није било значајних нежељених ефеката и ниједан испитаник због њих није искључен из програма. Сви болесници обухваћени овим испитивањем су поднели целокупан третман, на шта је свакако утицала и њихова додатна мотивација због спровођења дијете у болничким условима и под сталним медицинским надзором. Такође, дијета је била подједнако успешна код испитаника оба пола ( $p < 0,001$ ), тј. није било статистички значајне разлике у губитку телесне тежине међу половима (Табела 1). Тако се

**ТАБЕЛА 1.** Телесна тежина и индекс телесне масе (BMI) на почетку и на крају тронедељне редукционе дијете.**TABLE 1.** Body weight and Body Mass Index (BMI) at the beginning and after three weeks of fasting diet.

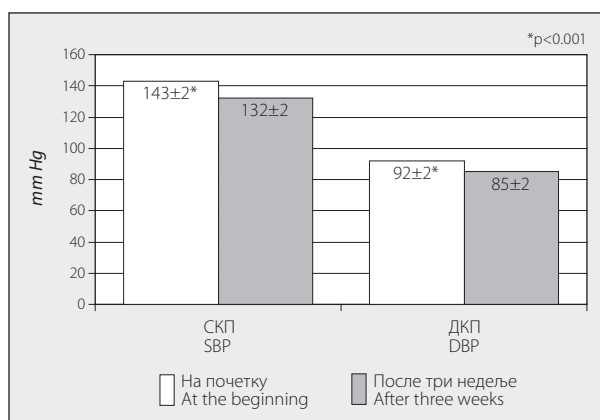
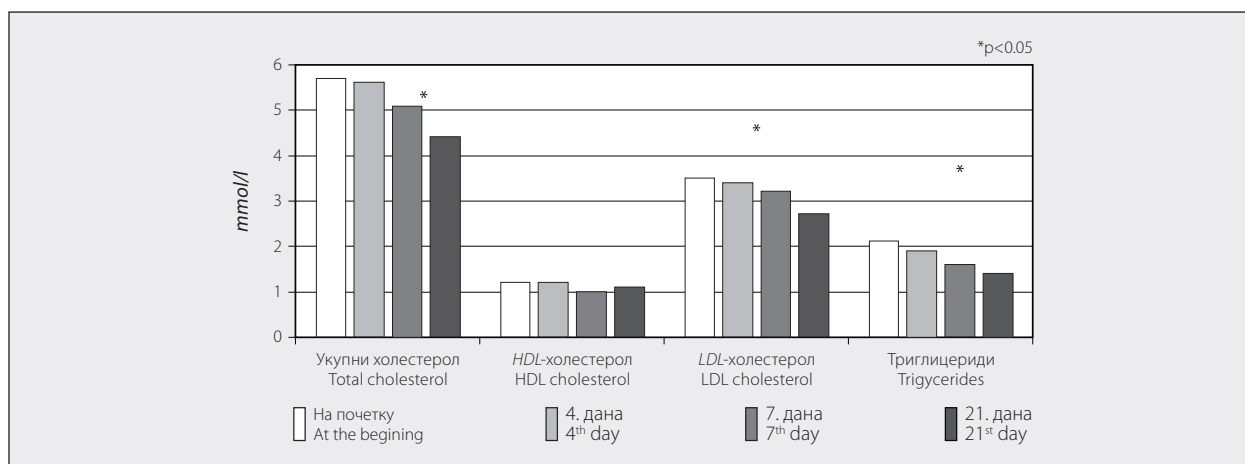
Параметар Parameter	Почетне вредности Basal values	Вредности после 21. дана Values after 21 <sup>st</sup> day
Телесна тежина (kg) Body weight (kg)	131.7±2.6	117.7±2.4
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	Укупно Total	45.4±0.8
	Код жена In women	43.9±0.8
	Код мушкараца In men	48.8±1.7
		43.9±1.6

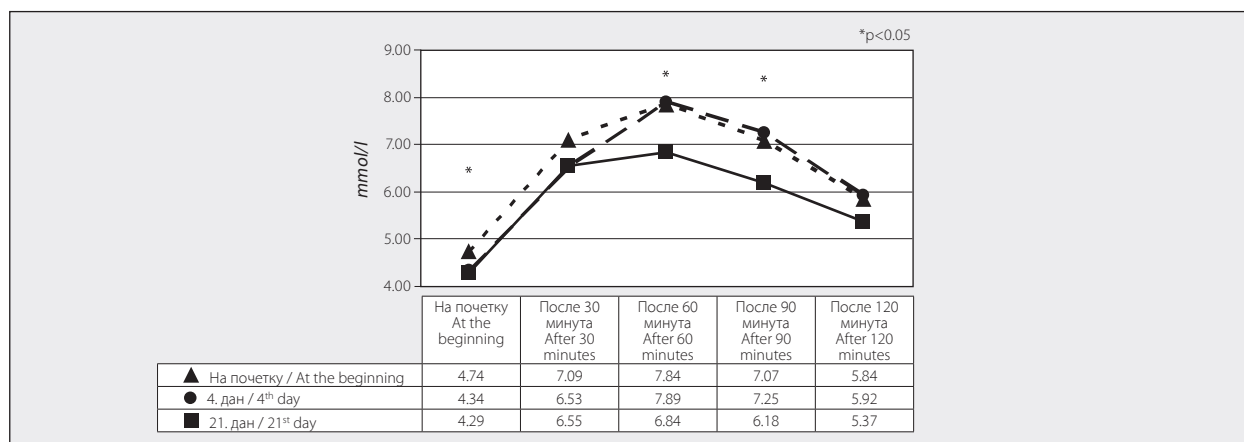
може закључити да је изводљивост редукционе дијете била стопроцентна.

Тронедељна редукциона дијета је довела до значајног снижења систолног и дијастолног крвног притиска (Графикон 1). Иако су на почетку дијете мушкарци имали значајно више вредности крвног притиска него жене (сistolни крвни притисак: 152±5 mm Hg према 139±2 mm Hg,  $p<0,05$ ; дијастолни крвни притисак: 97±3 mm Hg према 89±2 mm Hg,  $p<0,05$ ), на крају третмана није забележена значајна разлика између њих (сistolни крвни притисак: 135±4 mm Hg према 130±3 mm Hg; дијастолни крвни притисак: 86±2 mm Hg према 85±2 mm Hg).

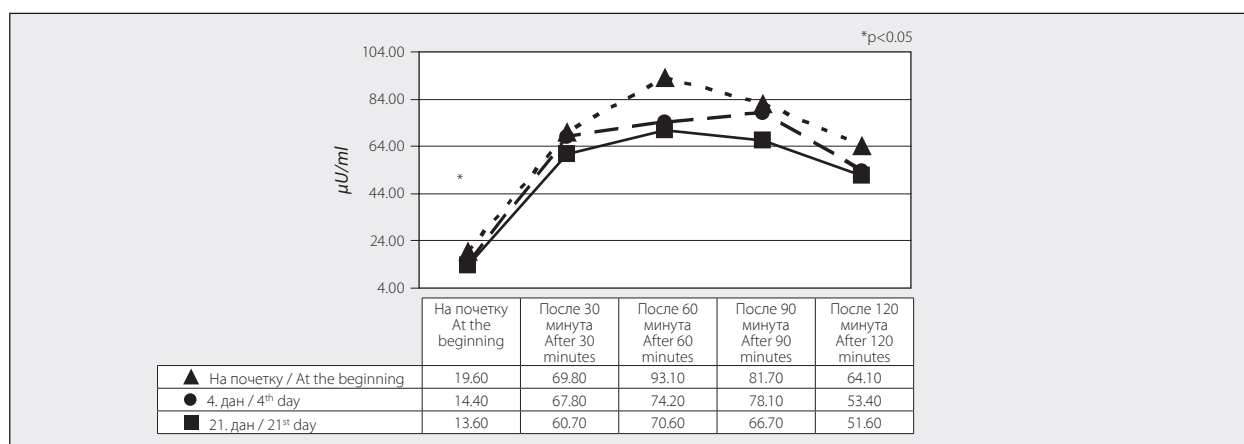
Редукциона дијета је довела до повољног утицаја на липидни профил (Графикон 2). Вредности укупног холестерола, LDL-холестерола и триглицерида су показале стално и значајно смањење током тронедељне дијете, док се вредности HDL-холестерола нису битније мењале. До статистички значајног смањења вредности укупног холестерола и LDL-холестерола дошло је после три недеље редукционе дијете, а до статистички значајног снижења нивоа триглицерида већ после седам дана третмана. Овај ефекат је био једнако заступљен и код мушкараца и код жена, с тим да су вредности HDL-холестерола и на почетку (1,0±0,1 mmol/l према 1,3±0,1 mmol/l;  $p<0,05$ ) и на крају (0,9±0,2 mmol/l према 1,2±0,1 mmol/l;  $p<0,05$ ) редукционе дијете биле више код жена него код мушкараца.

Криве гликемије и инсулинемије током OGTT првог, четвртог и 21. дана приказане су на графиконима 3 и 4. Дошло је до смањења вредности гликемије и инсулинемије током извођења теста у сваком мереном временском периоду, а статистичка значајност је добијена за вредности гликемије на почетку, после 60. и 90. минута OGTT (Графикон 3), као и за почетне вредности инсулинемије (Графикон 4). Такође, дошло је до значајног ( $p<0,05$ ) повећања осетљивости на инсулин од 54±6% пре дијете до 89±13% на крају третмана (Графикон 5). Анализом вредности осетљивости на инсулин међу половима постојао је тренд виших вредности код жена него код мушкараца (пре дијете: 47±10% према 68±8%,  $p=0,097$ ; после дијете: 83±30% према 93±13%,  $p$  није значајно). Затим, пре дијете код свих испитаника вредности гликемије наше биле су у границама нормале. Међутим, OGTT је код 21% болесника указао постојање неподношења гликозе, код 4% болесника и на дијабетес мелитус, док је код 76% њих резултат био нормалан. После три недеље дијете нормалан налаз на OGTT је за-

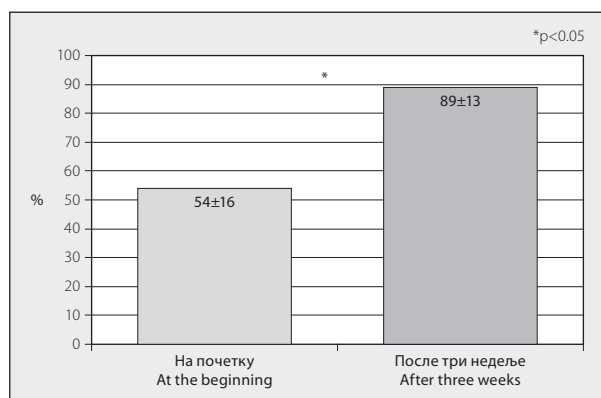
**ГРАФИКОН 1.** Вредности систолног крвног притиска (СКП) и дијастолног крвног притиска (ДКП) на почетку и на крају тронедељне редукционе дијете.**GRAPH 1.** Systolic (SBP) and diastolic blood pressure (DBP) values at the beginning and at the end of a three-week fasting diet.**ГРАФИКОН 2.** Вредности липида током тронедељне редукционе дијете.**GRAPH 2.** Lipid values during a three-week fasting diet.



ГРАФИКОН 3. Вредности гликемије за време OGTT током тронедељне редукционе дијете.  
 GRAPH 3. Values of glycaemia during OGTT throughout a three-week fasting diet.



ГРАФИКОН 4. Вредности инсулинемије за време OGTT током тронедељне редукционе дијете.  
 GRAPH 4. Values of insulinaemia during OGTT throughout a three week fasting diet.



ГРАФИКОН 5. Осетљивост на инсулин пре и после тронедељне редукционе дијете.  
 GRAPH 5. Insulin sensitivity before and after a three-week fasting diet.

бележен код 88% испитаника, док 12% њих и даље ни су подносили гликозу.

Анализом односа између *BMI*, крвног притиска, липидног профила и осетљивости на инсулин добијене су вредности значајне корелације између одређених параметара. Заправо, утврђена је значајна корелација између осетљивости на инсулин и *BMI* ( $r=-0,39$ ;  $p<0,001$ ), осетљивости на инсулин и висине крвног притиска (сistolни:  $r=-0,26$ ,  $p=0,04$ ; дијастолни:  $r=-$

$0,28$ ,  $p=0,02$ ), те осетљивости на инсулин и вредности триглицерида ( $r=-0,30$ ;  $p=0,03$ ), али не и укупног холестерола, *HDL*-холестерола и *LDL*-холестерола.

## ДИСКУСИЈА

Тронедељна редукциона дијета код морбидно гојазних особа, поред значајног смањења телесне тежине и *BMI*, успешно је побољшала вредности хемодинамских и биохемијских параметара, доводећи до значајног смањења и нормализације крвног притиска, нивоа липида, као и гликорегулације уз побољшање осетљивости на инсулин. Такође, забележена је значајна корелација између осетљивости на инсулин с једне стране и вредности систолног и дијастолног крвног притиска, триглицерида и *BMI* с друге.

Анализирајући факторе који утичу на хипертензију код гојазних особа, Феранини (*Ferrannini*) [12] је запазио да је кључни фактор за настанак хипертензије непропорционално повећање минутног волумена, које се не може објаснити хемодинамским потребама масног ткива. Ово непропорционално повећање минутног волумена је објаснио повећаном симпатичком активношћу [12]. Поред хемодинамских и

неуросимпатичких фактора који доводе до хипертензије код гојазних особа, томе сигурно треба додати и хиперинсулинемију, која се јавља и код хипертензије и код гојазности, међутим, њихов узрочно-последични механизам није јасан [13]. Хејден (*Heyden*) и сарадници [14] су показали да лечење гојазности доводи до нормализовања крвног притиска код 48% болесника (белаца), што значајно смањује инциденцију инсуфицијенције рада срца и инфаркта миокарда. Ови налази су у складу с нашим резултатима, који су показали значајно смањење крвног притиска током три недеље редукционе дијете.

Датило (*Dattilo*) и Крис-Етертонова (*Kris-Etherton*) [15] су показали да се губитак телесне тежине одликује побољшањем липидног профила, што је у складу с нашим налазима. Код испитаника оба пола вредности укупног холестерола, триглицерида и *LDL*-холестерола се смањују, а вредности *HDL*-холестерола се не мењају значајно. Хипертриглицеридемија је честа и ниво триглицерида је у корелација са степеном гојазности [16]. Хипертриглицеридемија у гојазности настаје секундарно због повећаног хепатичког лучења холестерола веома мале густине (*VLDL*-холестерола) изазване хиперинсулинемијом и повећаном расположивошћу слободних масних киселина [16].

Резистенција на инсулин се дефинише као оштећен биолошки одговор на дејство инсулина, а хиперинсулинемија настаје као резултат ове резистенције. Као узрок резистенције за деловање инсулина сматра се пострецепторско оштећење у деловању инсулина који је удружен с препуњеним депоима инсулина. Гојазне особе које нормално подносе гликозу су резистентне на инсулин, али способне да одрже нормално подношење гликозе јер њихове бета ћелије делују компензаторно [17]. Бета ћелије настављају да функционишу нормално за прво време и повећано базално и постпрандијално луче инсулин. Због смањеног одговора циљних ћелија, углавном мишићно-скелетних, јетре и адипоцита на инсулин, гликемија се повећава, а организам реагује тзв. механизмом повратне спреге (*feedback* механизам) лучећи више инсулина. Хиперинсулинемија представља компензаторни механизам који годинама (често и дуже од десет година) успева да одржи нормогликемију [18]. Коначно, временом бета ћелије се исцрпљују, лучење инсулина слаби и развија се оштећено подношење гликозе. У том стадијуму хепатичко стварање гликозе се повећава, а хипергликемија сама инхибира функцију бета ћелија, доприноси поремећеној инсулинској активности и доводи до релативне инсулинске инсуфицијенције. Смањењем телесне тежине побољшавају се и периферна осетљивост на инсулин и способност инсулина да супримује стварање гликозе у јетри [19, 20]. Слободне масне киселине и оксидација липида се смањују током губитка телесне тежине, доводећи до побољшања преузимања и складиштења гликозе [21]. Сви аспекти преузимања гликозе у мишићна и масна ткива се побољшавају смањењем телесне тежине [22]. Попра-

вља се и везивање инсулина за свој рецептор, као и транспорт гликозе у мишиће.

Посебна пажња у нашем раду посвећена је променама гликорегулације. У односу с претходним радовима [23-25] који су истакли значајно место гликорегулације и осетљивост на инсулин код гојазних особа, тронедељна редукциона дијета је довела до значајног смањења почетних вредности гликемије, инсулинемије, укупне гликемије и укупне инсулинемије током извођења *OGTT*. Дошло је до статистички значајног поправљања, али не и до пуне нормализације осетљивости на инсулин (са  $54 \pm 6\%$  на  $89 \pm 13\%$ ). Познато је да полни хормони имају утицаја на осетљивост на инсулин [26]. Наши резултати су показали да је осетљивост на инсулин већа код жена како пре, тако и после третмана, што је у складу с резултатима ранијих студија [26, 27]. У студији Оцукија (*Otsuki*) и сарадника [27], у коју је укључено 1.350 испитаника млађих од 50 година, осетљивост на инсулин је била значајно већа код жена него код мушкараца.

Резултати нашег истраживања су посебно значајни у светлу нових, великих проспективних студија које су показале да смањење телесне тежине доводи до спречавања или одлагања настанка дијабетеса код гојазних особа. Као посебно значајна издваја се мултицентрична студија финских стручњака (*The Finnish Diabetes Prevention Study*) [28], у коју су укључена 522 прекомерно ухрањена средовечна испитаника. Резултати ове студије су показали да је код групе испитаника са индивидуално прилагођеним дијететским режимом и програмом физичке активности после годину дана дошло до статистички значајног смањења гликемије наше и после два часа, као и вредности гликозилирајућег хемоглобина (*HbA1c*), холестерола и триглицерида; после три године испитивања дијабетес се развио код 9% испитаника, док је у контролној групи од дијабетеса оболело 20% испитаника.

Друга велика студија изведена је у Америци са 3.234 испитаника код којих су измерене повишене вредности гликемије наше и постпрандијално, али није дијагностикован дијабетес. Она је показала да је у групи испитаника који су променили начин живота (смањење телесне тежине од 7% и 150 минута физичке активности недељно) смањена инциденција настанка дијабетеса за 58%, што је било значајно како у односу на контролну групу, тако и у односу на групу испитаника која је примала метформин [29]. Висок степен корелације између гојазности и поремећаја гликорегулације сугерише да је губитак у телесној тежини важан поступак у спречавању настанка дијабетеса у ризичној популацији, те као такав треба да буде укључен у примарну здравствену заштиту.

## ЗАКЉУЧАК

Тронедељна редукциона дијета код морбидно гојазних особа значајно смањује и нормализује крвни

притисак, побољшава липидни профил и гликорегулацију. Ова позитивна хемодинамска и метаболичка дејства дијете уз, наравно, наставак дијеталне исхране, физичку активност и примену савремене медикаментне терапије може позитивно утицати на смањење настанка најтежих компликација гојазности, у које се сврставају дијабетес мелитус и кардиоваскуларне болести.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Bray GA. What causes overweight. Nature versus nurture. In: Bray GA, editor. Contemporary diagnosis and management of obesity. Handbooks in Health Care Co. Newton; 1998. p.35-67.
2. Hubert HB, Feinleib M, Mcnamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham heart study. *Circulation* 1983; 67:968-77.
3. Messerli FH. Cardiovascular effects of obesity and hypertension. *Lancet* 1982; 1:1165-8.
4. Alpert MA, Hashimi MW. Obesity and the heart. *Am J Med Sci* 1993; 306:117-23.
5. Monotoye HJ, Epstein FH, Kjelsberg MIO. Relationship between serum cholesterol and body fatness: an epidemiologic study. *Am J Clin Nutr* 1996; 18:631-45.
6. Criqui MH, Frankville DD, Barrett-Connor E, et al. Change and correlations in high and low density lipoprotein cholesterol after six years: a prospective study. *Am J Epidemiol* 1983; 118:1053-61.
7. Reaven GH. Banting lecture: Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988; 37:1595-607.
8. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.
9. WHO Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. Geneva: World Health Organization; 1995. p.368-9.
10. Atkinson RL. Low and very low calorie diets. *Med Clin North Am* 1989; 73:203-15.
11. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia* 1985; 28:412-9.
12. Ferrannini E. The hemodynamics of obesity: A theoretical analysis. *J Hypertens* 1992; 10:229-40.
13. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001; 24:683-9.
14. Heyden S, Hames CG, Bartel A, et al. Weight and weight history in relation to cerebrovascular and ischemic heart disease. *Arch Intern Med* 1971; 128:956-60.
15. Dattilo AM, Kris-Etherton PM. The effects of weight reduction on blood lipids and lipoproteins: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 1992; 56:320-8.
16. Lilloja S, Bogardus C, Mott DM, et al. Relationship between insulin-mediated glucose disposal and lipid metabolism in man. *J Clin Invest* 1985; 75:1106-15.
17. Golaz A, Felber J-P. Evolution from obesity to diabetes. *Diabet Metab* 1994; 20:3-4.
18. Lemieux S, Despres JP. Metabolic complications of visceral obesity: contribution to the aetiology of Type 2 diabetes and implications for prevention and treatment. *Diabet Metab* 1994; 20:375-93.
19. Freidman JE, Dohm GL, Leggett-Frazier N, et al. Restoration of insulin responsiveness in skeletal muscle of morbidly obese patients after weight loss. Effect on muscle glucose transport and glucose transporter GLUT 4. *J Clin Invest* 1992; 89:701-5.
20. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344:1343-50.
21. Lam TK, Carpentier A, Lewis GF, van de Werve G, Fantus IG, Giacca A. Mechanisms of the free fatty acid-induced increase in hepatic glucose production. *American Journal of Physiology: Endocrinology and Metabolism* 2003; 284:E863-E873.
22. Caro JF, Dohm LG, Pories WJ, et al. Cellular alteration in liver, skeletal muscle, and adipose tissue responsible for insulin resistance in obesity and type II diabetes (review). *Diabetes Metab Rev* 1989; 5:665-89.
23. Sjostrom CD, Peltonen M, Wedel H, et al. Differentiated long term effects of intentional weight loss on diabetes and hypertension. *Hypertension* 2000; 36:20-5.
24. Richard JL, Sultan A, Daures JP, et al. Diagnosis of diabetes mellitus and intermediate glucose abnormalities in obese patients based on ADA (1997) and WHO (1985) criteria. *Diabet Med* 2002; 19:292-9.
25. Zarkovic M, Ciric J, Penezic Z, Trbojevic M, Drezgic M. Effect of weight loss on the pulsatile insulin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3673-7.
26. Galipeau DM, Yao L, McNeill JH. Relationship among hyperinsulinemia, insulin resistance and hypertension is dependent on sex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283:H562-H567.
27. Otsuki M, Kasayama S, Saito H. Sex differences of age-dependent changes of insulin sensitivity in Japanese nondiabetic subjects. *Diabetes Care* 2005; 28:2590a-2591.
28. Lindstrom J, Louheranta A, Manninen M, et al. The Finnish Diabetes Prevention Study (DPS). Lifestyle intervention and 3-year results on diet and physical activity. *Diabetes Care* 2003; 26:3230-6.
29. Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346:393-403.

## THE EFFECTS OF THREE-WEEK FASTING DIET ON BLOOD PRESSURE, LIPID PROFILE AND GLUCOREGULATION IN EXTREMELY OBESE PATIENTS

Biljana BELESLIN, Jasmina ĆIRIĆ, Miloš ŽARKOVIĆ, Zorana PENEZIĆ,  
Svetlana VUJOVIĆ, Božo TRBOJEVIĆ, Milka DREZGIĆ

Institute of Endocrinology, Diabetes and Metabolic Disorders, Clinical Centre of Serbia, Belgrade

**Introduction** Obesity is often accompanied by a number of complications including diabetes mellitus and cardiovascular diseases. Elevated blood pressure and lipids, as well as deterioration of gluco-regulation are attributed, as the most significant factors, to development of diabetes mellitus and cardiovascular complications in obese patients.

**Objective** The aim of our study was to evaluate the effects of a fasting diet on blood pressure, lipid profile and gluco-regulatory parameters.

**Method** We included 110 patients (33 male and 77 female; mean age  $35 \pm 1$  years, body weight  $131.7 \pm 2.6$  kg, body mass index  $45.4 \pm 0.8$  kg/m<sup>2</sup>) who were hospitalized for three weeks for the treatment of extreme obesity with the fasting diet. At the beginning, during, and at the end of this period, we evaluated changes in blood pressure, lipid profile, as well as parameters of gluco-regulation including glycaemia, insulinaemia, and insulin sensitivity by HOMA. Oral glucose tolerance test (OGTT) was performed in all patients at the beginning and at the end of the fasting diet.

**Results** During the fasting diet, the body weight decreased from  $131.7 \pm 2.6$  kg to  $117.7 \pm 2.4$  kg ( $p < 0.001$ ), the body mass index decreased from  $45.4 \pm 0.8$  kg/m<sup>2</sup> to  $40.8 \pm 0.8$  kg/m<sup>2</sup> ( $p < 0.001$ ), and both systolic and diastolic blood pressure significantly declined ( $143 \pm 2$  vs.  $132 \pm 2$  mm Hg,  $p < 0.001$ ;  $92 \pm 2$  vs.  $85 \pm 2$  mm Hg,  $p < 0.001$ ). In addition, the fasting diet produced

a significant decrease in total cholesterol, LDL cholesterol, triglycerides, as well as basal glycaemia and insulinaemia ( $p < 0.001$ ). Before the fasting diet, OGTT was normal in 76% of patients, whereas 21% of patients showed glucose intolerance, and 4% of patients diabetes mellitus. After the fasting diet, OGTT was normal in 88% of patients, whereas 12% of patients still had signs of glucose intolerance ( $p < 0.05$ ). In addition, insulin resistance significantly ( $p < 0.05$ ) increased from  $54 \pm 6\%$  to  $89 \pm 13\%$  after the fasting diet.

**Conclusion** The three-week fasting diet in extremely obese patients produced a significant decrease and normalization of blood pressure, decrease in lipids, and improvement in gluco-regulation including the increase in insulin sensitivity.

**Key words:** obesity; fasting diet; blood pressure; lipids; glycaemia; insulin sensitivity

Biljana BELESLIN  
Institut za endokrinologiju, dijabetes i bolesti  
metabolizma  
Klinički centar Srbije  
Dr Subotića 13, 11000 Beograd  
Tel.: 011 361 6317  
E-mail: biljana\_beleslin@yahoo.com