

PANDEMIJA DEBELOSTI – EPIDEMIOLOGIJA, ETIOPATOGENEZA, DEJAVNIKI TVEGANJA IN POSLEDICE

OBESITY PANDEMIC – EPIDEMIOLOGY, ETIOPATHOGENESIS, RISK FACTORS AND CONSEQUENCES

AVTORJI / AUTHORS:

Rok Herman^{1,2*}

Andrijana Koceva³

Andrej Janež^{1,2}

Mojca Jensterle^{1,2}

¹ Univerzitetni klinični center Ljubljana,
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes
in bolezni presnove, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

² Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta,
Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

³ Univerzitetni klinični center Maribor,
Oddelek za endokrinologijo in diabetologijo,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: rokherman2@gmail.com

POVZETEK

Debelost je kompleksna kronična bolezen, katere prevalenca je v zadnjih desetletjih v izrazitem porastu. Trenutno ima povišan indeks telesne mase že več kot tretjina svetovnega prebivalstva. S tem postaja debelost eden ključnih javnozdravstvenih problemov, saj s številnimi z debelostjo povezanimi pridruženimi boleznimi prispeva tako k upadu z zdravjem povezane kakovosti življenja kot tudi pričakovane življenjske dobe. Zavedanje razsežnosti in posledic debelosti je vodilo h klasifikaciji debelosti kot bolezni. Njena etiopatogeneza je kompleksna in vključuje družinsko okolje, genetsko ozadje, prehranjevalne oz. vedenjske navade in družbeno-ekonomske ter okoljske dejavnike. Dosedanji rezultati spopada s pandemijo debelosti na populacijski ravni niso prinesli bistvenih premikov. V prihodnosti bodo potrebni novi dosežki v razumevanju patofiziologije debelosti, bolj natančna fenotipizacija bolnikov ter novi pristopi zdravljenja, ki bodo združeni s spremembami v ožjem in širšem okolju posameznika.

KLJUČNE BESEDE:

debelost, epidemiologija, etiologija, posledice, prekomerna telesna masa

ABSTRACT

Obesity is a complex chronic disease with a rising prevalence over the last few decades. More than a third of the world's population has an increased body mass index. As a result, obesity has become one of the key public health issues, since due to many obesity-related comorbidities, it contributes to a decline in health-related quality of life and life expectancy. Obesity represents an additional burden since it increases the risk of developing and worsening many chronic diseases. Awareness of the prevalence and consequences of obesity led to the classification of obesity as a disease. Its etiopathogenesis is complex and includes family history, genetic background, dietary and behavioral habits, as well as socioeconomic and environmental factors. As of yet, the fight against the obesity pandemic has not brought significant changes at the population level. In the future, new achievements in our understanding of pathophysiology, precise pa-



tient phenotyping, and individualized treatment approaches will be needed.

KEY WORDS:

consequences, epidemiology, etiology, obesity, overweight

1 UVOD

Debelost je kompleksna kronična bolezen, katere ključna značilnost je povečan delež maščobnega tkiva. V zadnjih desetletjih se je sočasno z izrazitimi družbenimi spremembami prevalenca debelosti močno povišala. V večini držav se je tako v zadnjih 30 letih le-ta podvojila in trenutno ima povišan indeks telesne mase (ITM) že več kot tretjina svetovnega prebivalstva. Povprečno se debelost pojavlja pri vedno mlajših posameznikih, ki večji del svojega življenja preživijo v območju povišanega ITM, hkrati pa se večja delež bolnikov z debelostjo višje kategorije. S tem postaja debelost eden ključnih javnozdravstvenih problemov, saj s številnimi z debelostjo povezanimi pridruženimi boleznimi prispeva tako k upadu z zdravjem povezane kakovosti življenja kot tudi pričakovane življenjske dobe (1–3). Če se trenutne projekcije nadaljujejo, bo do leta 2030 prekomerno težkih in debelih med 50 in 85 % svetovne populacije (1).

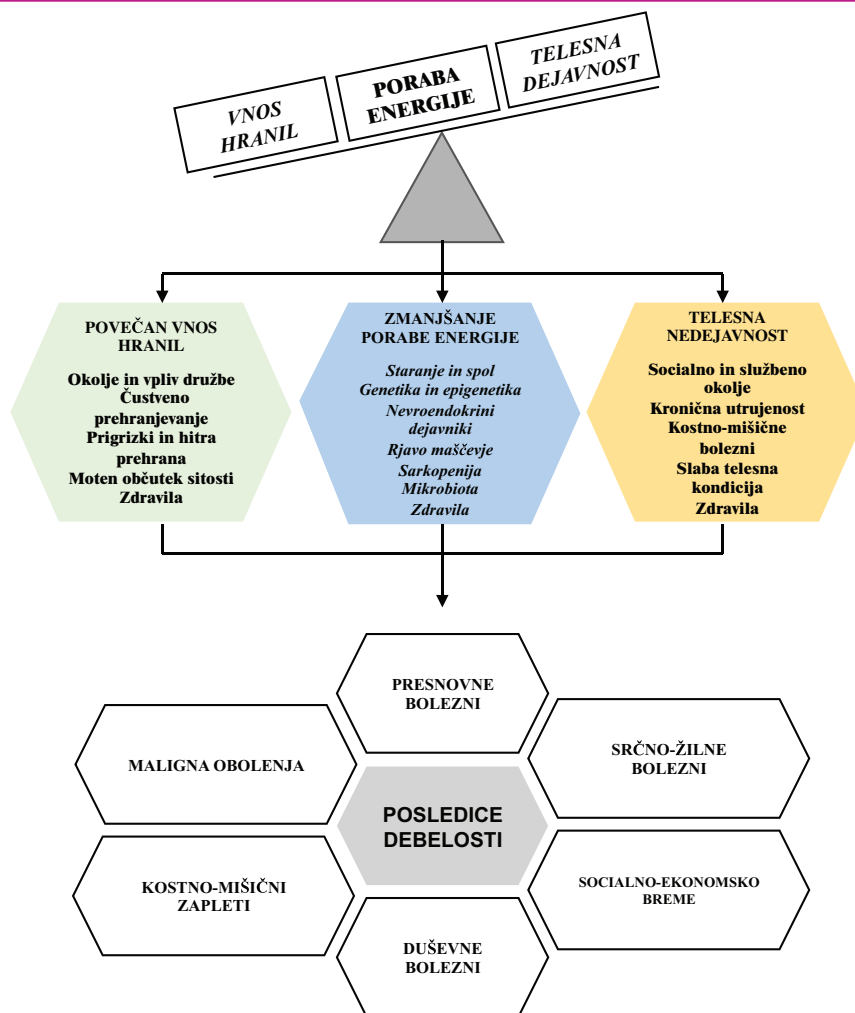
Zavedanje razsežnosti in posledic debelosti je že pred 25 leti vodilo k opredelitvi debelosti kot bolezni. K temu je prispevalo tudi razumevanje patofiziologije, ki vodi v pomembno in trajno spremenjene homeostatske mehanizme nadzora nad energetsko bilanco. Prva mednarodna združenja so začela debelost opredeljevati kot bolezen leta 1998 (*National Institute of Health*), v naslednjih letih pa so sledila nekatera druga združenja (*Obesity Society* 2008, *American Medical Association* 2013) (4). Leta 2017 je *World Obesity Federation* debelost definirala kot kronično, progresivno in ponavljajočo se bolezen (5). Prednost opredelitve debelosti kot bolezenskega stanja je v presejanju stigmatizacije in diskriminacije bolnikov, večji podpori raziskovalni dejavnosti in olajšanju možnosti razvoja ter implementacije novih farmakoloških pristopov zdravljenja (5).

Dosedanji rezultati spopada z debelostjo na populacijski ravni niso prinesli bistvenih premikov in so lahko odraz neuspeha zdravstvenih sistemov ter strategij v zadnjih desetletjih in pomanjkanja razumevanja kronične ter progresivne narave bolezni. Večinoma kratkoročni ukrepi, osredotočeni na posameznika s spodbujanjem zmanjšanja kalorijskega vnosa in povečanja energetske porabe, so le delno učinkoviti zaradi trajnih hormonskih, presnovnih in nevroloških prilagoditvenih mehanizmov. Dodatno se intervencije začnejo šele v poznih stadijih bolezni, ko je pogosto že potreben bariatrični poseg, uspeh ostalih intervencij pa manjši. Posledično se postopno oblikuje zavedanje, da bo potrebno ukrepe na ravni posameznika združiti s spremembami v ožjem in širšem okolju (2). Prvi korak k tem spremembam pa je jasna opredelitev razsežnosti pandemije debelosti in njenih posledic. Slika 1 prikazuje kompleksen preplet vzrokov in posledic debelosti, kateremu bo sledila vsebina preglednega članka. Celostno bomo predstavili prevalenco debelosti in njene trende v zadnjih desetletjih ter opisali njene patofiziološke mehanizme, dejavnike tveganja in posledice.

Slika 1 prikazuje kompleksen preplet vzrokov in posledic debelosti, kateremu bo sledila vsebina preglednega članka. Celostno bomo predstavili prevalenco debelosti in njene trende v zadnjih desetletjih ter opisali njene patofiziološke mehanizme, dejavnike tveganja in posledice.

2 EPIDEMIOLOGIJA

Prevalenca debelosti se je v zadnjih desetletjih povečala v vseh starostnih in etničnih skupinah, socialnoekonomskih razredih, obeh spolih in na praktično vseh geografskih lokacijah. Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) uporablja ITM za opredelitev in klasifikacijo debelosti pri odraslih. Prekomerna telesna masa je opredeljena z ITM med 25,0 in 29,9 kg/m², debelost razreda I med 30,0 in 34,9 kg/m², debelost razreda II med 35,0 in 39,9 kg/m² in debelost razreda III ob ITM nad 40,0 kg/m² (6, 7). Uporaba ITM na nivoju posameznika ima bistvene pomanjkljivosti, zato mora služiti le kot presejalno merilo za nadaljnjo opredelitev telesne sestave, prehranjenosti in posledic debelosti. Nekateri ljudje imajo lahko zdravju škodljive posledice že pri normalnem ITM, drugi pa so lahko zaradi ugodnega razmerja in razporeditve mišične mase ter maščobnega tkiva povsem zdravi kljub povišanemu ITM. Že preproste meritve kot obseg pasu ali razmerje obsega pasu in bokov so v raziskavah pokazale bistveno boljšo napovedno vrednost umrljivosti in obolevnosti v primerjavi z ITM (3). Po podatkih nekaterih raziskovalnih skupin je med 30 in 50 % posameznikov s povečano količino maščevja nediagnosticiranih, kot posledica neuporabe bolj občutljivih preiskav za oceno količine maščobnega tkiva (8, 9). Uporaba bolj natančnih ocen telesne sestave s poudarkom na deležu in razporeditvi maščobnega tkiva v kombinaciji z drugimi kliničnimi, pres-



Slika 1: Etiologija in posledice debelosti (24).

Figure 1: Etiology and consequences of obesity (24).

novnimi in genetskimi dejavniki bo v prihodnosti omogočila bolj natančno opredelitev fenotipa debelosti in pojasnila nekatere zgodovinske paradokse o obolenosti in smrtnosti posameznikov z zmerno povišanim ITM (9).

Za leto 2015 je bilo ocenjeno, da je prekomerno težkih 1,9 milijarde, oseb z debelostjo pa 609 milijona, kar je predstavljalo 39 % celotne svetovne populacije (1). Prevalenca debelosti je bila v vseh starostnih skupinah nekoliko višja pri ženskah, z največjimi razlikami med spoloma v starostni skupini med 50 in 65 let. Prevalenca prekomerne telesne mase in debelosti narašča po 20. letu starosti in doseže najvišje vrednosti med 50. in 65. letom. V državah z nižjim socialnoekonomskim standardom je debelost po navadi pogostejša v sloju prebivalstva z višjimi dohodki in znotraj urbanih okoljih, medtem ko je v ekonomsko bogatejših

državah bolj prizadeta socialno ogrožena skupina prebivalstva (10). Obsežna raziskava, ki je na podlagi populacijskih raziskav skupno zajela 19,2 milijona odraslih iz 200 držav, je med letoma 1975 in 2014 zaznala porast povprečnega ITM iz 21,7 kg/m² na 24,2 kg/m² pri moških in iz 22,1 kg/m² na 24,4 kg/m² pri ženskah (11). Povprečen prirast ITM je znašal 0,63 kg/m² na desetletje pri moških in 0,59 kg/m² pri ženskah. V povprečju so posamezniki tako vsako desetletje pridobili 1,5 kg (11). Delež debelosti se je pri moških povečal iz 3,2 % leta 1975 na 10,8 % leta 2014 in pri ženskah iz 6,4 % na 14,9 %. Skupna ocena posameznikov, ki živijo z debelostjo, je globalno tako v tem obdobju porasla iz 34 milijonov na 266 milijonov pri moških in 71 milijonov na 375 milijonov pri ženskah. Avtorji raziskave so glede na trende projicirali, da bo do leta 2025

svetovna prevalenca debelosti dosegla 18 % pri moških in 21 % pri ženskah (11). Poleg splošnega porasta prevalence debelosti so spremembe opazne tudi v večjih odklonih. Poročana prevalenca ITM nad 35 kg/m² je leta 1959 znašala 1 % pri moških in 5 % pri ženskah ter 11 % in 19 % leta 2008. Prevalenca ITM nad 40 kg/m² je leta 1971 znašala 1 %, med letoma 2013 in 2016 pa 5,5 % pri moških in 9,8 % pri ženskah (12).

Podatki pet evropskih držav (Italija, Združeno kraljestvo, Nizozemska, Nemčija in Danska) kažejo, da se je delež debelih odraslih povečal s 13 % med letoma 1992 in 1998 na 17 % med letoma 1998 in 2005. Podatki nacionalnih registrov posameznih držav med letoma 1990 in 2008 kažejo na izrazite razlike v prevalenci med različnimi državami Evropske unije od približno 5 % v Franciji do več kot 30 % na Češkem. Vzhod in jug Evrope kažeta višjo prevalenco v primerjavi s severom in zahodom (1).

V Sloveniji je v letu 2020 po podatkih nacionalne raziskave z naslovom Z zdravjem povezan vedenjski slog, opravljene pri odraslih anketirancih (25–74 let), približno 41 % prebivalcev imelo priporočeno telesno maso, 39 % čezmerno telesno maso in približno 20 % je bilo na podlagi ITM opredeljenih kot debelih. Deleža prebivalcev s čezmerno telesno maso in z debelostjo sta bila višja pri moških in v starejši starostni skupini (55–75 let). Delež prebivalcev s priporočeno telesno maso je bil najnižji pri prebivalcih z osnovnošolsko izobrazbo, najvišji pa pri prebivalcih z najvišjo izobrazbo. Po statističnih regijah obstajajo bistvene razlike z najnižjima deležema debelosti v Osrednjeslovenski in Primorsko-notranjski regiji (16,1 in 14,8 %) in najvišjima v Pomurski in Posavski regiji (25,7 in 24,9 %). Največji delež prebivalcev z normalno hranjenostjo je bil ugotovljen v Osrednjeslovenski regiji. V primerjavi z letom 2008 se je delež prebivalcev, ki so glede na ITM debeli, dvignil s 17,1 % na 19,5 %, je pa v tem času delež tistih s čezmerno telesno maso upadel iz 42,0 % na 39,2 %. Pri mladostnikih med 11. in 15. letom starosti je delež čezmerno prehranjenih in oseb z debelostjo porasel iz 14,4 % leta 2002 na 17,6 % leta 2018. V teh starostnih skupinah obstajajo bistvene razlike med spoloma, saj je bilo v starosti 15 let čezmerno prehranjenih ali z ITM v območju debelosti 22,7 % fantov in 13,9 % deklet. Slovenija je bila v letu 2019 po deležu anketiranih, ki so opredeljeni kot debeli, na 8. mestu med državami članicami Evropske unije, glede na delež 15-letnikov, ki so čezmerno prehranjeni ali z debelostjo, pa je v letu 2018 zasedla 5. mesto (13).

Narašča število podatkov o posledicah ukrepov za zajezitev širjenja okužb po razglasitvi epidemije covid-19 na prevalenco debelosti. Posledice prvega vala epidemije je na

podlagi meritev šol obdelala Fakulteta za šport, Univerze v Ljubljani, ki podatke obdeluje že od leta 1982. Po dvome-sečnem omejevanju gibanja je prišlo do upada prav vseh gibalnih sposobnosti pri fantih in dekletih. V tem času je prišlo do povečanja podkožnega maščevja pri več kot polovici otrok, kar predstavlja najvišji porast podkožnega maščevja v zgodovini spremljanja, saj se je ta v enoletnem obdobju povečal za več kot 16 % (14). Glede na zadnje rezultate meritev posledice ostajajo in normalizacija šolskega procesa ni prinesla tudi normalizacije gibalnega razvoja pri vseh otrocih. Po izjemnem porastu podkožnega maščevja v šolskem letu 2019/20, je ostalo na enaki ali celo višji ravni tudi v šolskem letu 2020/21, v šolskem letu 2021/22 pa je prišlo do ponovnega upada. Prav tako je po devetih letih upadanja ITM v šolskem letu 2019/20 prišlo do najbolj izrazitega porasta v zgodovini spremljanja, precej izrazit trend povečevanja pa se je nadaljeval tudi v šolskem letu 2020/21, medtem ko je v šolskem letu 2021/22 prišlo do ponovnega upada ITM na podobno raven kot v predkoronskem obdobju (15).

3 ETIOLOGIJA DEBELOSTI

Etiologija debelosti je kompleksna. Običajno gre za kombinacijo več dejavnikov, kot so družinska anamneza, genetsko ozadje, prehranjevalne oz. vedenjske navade in družbenoekonomski ter okoljski dejavniki, ki lahko različno vplivajo na tveganje za razvoj in hitrost oz. čas nastanka debelosti (1).

Glede na fenotip in genetsko ozadje se lahko srečamo z različnimi oblikami debelosti. Zelo redko je debelost posledica monogenske bolezni, kjer predstavlja glavni simptom (npr. mutacija posameznih genov, kot je gen za leptin ali leptinski receptor, mutacija receptorja za melanokortin 4 (MC4R), mutacija gena za proopiomelanokortin), ali sindromske bolezni, kjer so poleg debelosti prisotni tudi umska prizadetost in druge razvojne anomalije (npr. Prader-Willijev sindrom, Bardet-Biedlov sindrom, WAGR sindrom (Wilmsov tumor-aniridija-gonadoblastom-duševna prizadetost)). Precej pogosteje se srečamo s poligeno obliko debelosti, kjer gre za vpliv velikega števila genov, katerih posamični prispevki so zelo majhni, med drugim tudi prej omenjenih genov z drugačnim tipom mutacije v primerjavi z monogeno boleznijo. Prispevki omenjenih genov se seštevajo, kar izrazimo s poligeno oceno tveganja (*polygenic score*,

PGS). Večja kot je poligenška ocena tveganja, večja je genetska nagnjenost posameznika za debelost (16). Že leta 2007 so s pomočjo asociacijskih raziskav na celotnem genomu (*genomewide association study*, GWAS) identificirali z maščobno maso in debelostjo povezan lokus (*fat mass and obesity associated*, FTO), prvi lokus za debelost, ki vsebuje pogoste različice, povezane z nagnjenostjo k razvoju debelosti. Kasneje so identificirali tudi drugi lokus, ki se nahaja blizu regije MC4R (17).

S ciljem hitreje identifikacije genskih označevalcev debelosti, izdelave napovednih modelov dovzetnosti za debelost ter prepoznave visoko-ogroženih posameznikov so ustanovili konzorcij za genetske preiskave antropometričnih lastnosti GIANT, ki je zbiral rezultate različnih raziskav GWAS ter pomagal pri odkritju več kot 1100 neodvisnih genetskih označevalcev, povezanih z ITM. Podedovana komponenta telesne mase lahko predstavlja od 40 do 70 % posameznikove nagnjenosti k debelosti. Posamezniki z visokim PGS imajo za 2,9 kg/m² višji ITM in 4,2-krat večjo verjetnost za razvoj debelosti razreda III v primerjavi s posamezniki z nizkim PGS. Poznavanje genetske dovzetnosti posameznika omogoča natančnejšo napoved tveganja za razvoj debelosti in predstavlja priložnost za zgodnejše ukrepanje in učinkovitejše preprečevanje razvoja debelosti, kajti bilo je ugotovljeno, da lahko zdrava prehrana ali fizična aktivnost za 30-40 % zmanjšata tveganje za razvoj debelosti pri genetsko dovzetnih posameznikih (18).

Tudi prehrana in življenjski slog staršev sta vpletena v tveganje za razvoj debelosti pri potomcih. Tveganje za debelost razreda III se lahko poveča za 7-krat, v kolikor je en od staršev debel (19). Čezmerno pridobivanje telesne mase med nosečnostjo je povezano z višjo porodno telesno maso in s 46 % povečanjem tveganja za čezmerno prehranjenost in debelost otroka v starosti 2–5 let (20). Tudi prisotnost nosečnostne sladkorne bolezni ali telesne nedejavnosti v času nosečnosti predstavljata dejavnik tveganja za razvoj debelosti pri otroku (21, 22). Oboje poveča inzulinsko rezistenco v času nosečnosti, kar ima za posledico višjo glikemijo pri plodu in tudi pri plodu spodbuja hipertrofijo in hiperplazijo adipocitov, hiperinzulinemijo in razvoj disfunkcionalnih skeletnih mišic. Zaradi teh značilnosti so otroci s tem fenotipom nagnjeni k zaužitju večjih količin kalorij, ki pa se ob istočasno zmanjšani porabi kopičijo v maščevju kar vodi v razvoj debelosti (23).

Povečanje telesne mase v srednih letih je močno povezano s pitjem gaziranih sladkih pijač, prehrano z visoko energijsko gostoto in uživanjem večjih obrokov hrane (npr. pogosto uživanje hrane v restavracijah ali obratih hitre hrane) ter obratno povezano z uživanjem zelenjave, sadja, polnozr-

natih žit in oreščkov. Kalorična restrikcija je ne glede na prehranjevalni vzorec povezana z znižanjem telesne mase (1). Telesna dejavnost je prav tako povezana s spremembo in vzdrževanjem telesne mase v odrasli dobi. Ker je telesna dejavnost glavni način porabe energije, majhna telesna dejavnost in sedeč način življenja vodita do relativne hiperfagije in pozitivne energijske bilance. Ob telesni nedejavnosti pride do zmanjšanja energijske potrebe skeletnih mišic, kar ima za posledico povečano shranjevanje kalorij v maščobnih celicah ter zmanjšanje inzulinske občutljivosti skeletnih mišic kar vodi v hiperinzulinemijo in s tem dodatno zmanjšanje lipolize (24).

Družbenoekonomski dejavniki, kot so dohodek, poklic in izobrazba prav tako vplivajo na razvoj debelosti. V preteklosti je bila debelost povezana s premoženjem, in sicer premožnejši sloj je imel večjo verjetnost za čezmerno prehranjenost ali debelost. V zadnjih desetletjih se je izkazalo, da debelost obratno korelira z dohodkom gospodinjstva, še posebej pri ženskah. Slednje je lahko posledica obilice poceni in zelo dostopne hrane in spremembe sociokulturnih norm. Močna je tudi povezava med izobrazbo in telesno maso, običajno je nižja izobrazba povezana z večjo verjetnostjo za razvoj debelosti (1). Na telesno maso vplivajo tudi določeni okoljski dejavniki, kot so dostopnost različnih rekreacijskih prostorov, razpoložljivost različnih trgovin za nakup živil, restavracij in obratov s hitro hrano (1). Prav tako na razvoj debelosti vpliva ožji socialni krog. Tveganje posameznika za razvoj debelosti se poveča za 57 %, če je postal debel njegov prijatelj, za 40 %, če sta postala debela brat ali sestra in za 37 % v primeru, da je postal debel partner (25).

4 ETIOPATOGENEZA DEBELOSTI

Prav tako je kompleksna in relativno nejasna sama patofiziologija debelosti. V osnovi v stanju debelosti vnos energije s hrano in pijačo presega porabo energije, posledično pride do presežka energije, ki se shrani v obliki maščobe. Vnos in poraba energije sta pod nadzorom centralnega živčnega sistema, in sicer obstajajo aferentni signali, ki izhajajo iz prebavil, jeter in maščobnega tkiva ter uravnavajo vnos energije in eferentni signali, ki vplivajo na prebavo in presnovo. V centralnem živčevju obstaja vsaj 50 različnih nevrotansmitorjev, ki se odzivajo na nevrohormonske signale in regulirajo apetit ter presnovo. Med centri, ki sode-



lujejo pri nadzoru hranjenja spadajo centri v hipotalamusu (arkuatno jedro, paraventricularno jedro, ventromedialno jedro, lateralno hipotalamično jedro in periforično območje), centri v možganskem deblu (jedro traktus solitarius in area postrema), centri v limbičnem sistemu (jedro acumbens, amigdala, hipokampus) kot tudi kortikalni centri (orbitofrontalni korteks, cinguladni girus in insula). Oreksigeni signali aktivirajo nevrone, ki izražajo neuropeptid Y (NPY), agutiju soroden peptid (AgRP) in gama-aminobenzojsko kislino (GABA). Ob aktivaciji teh nevronov pride do povečanja lakote in zmanjšanja porabe energije. Anoreksogeni signali po drugi strani aktivirajo nevrone, ki izražajo propiomelanokortin (POMC) in transkript *CART (cocaine and amphetamine-regulated transcript)* ter s tem zmanjšujejo apetit in zavirajo vnos hrane. Pri kratkoročni regulaciji apetita sodelujejo tudi določeni gastrointestinalni hormoni. Grelin je hormon, ki se izloča v želodcu med obroki in je pomemben signal lakote. Vnos hranil spodbuja preko direktnega vpliva na centre v hipotalamusu in aktivacije nevronov NPY/AgRP/GABA. Po obroku pride do povečanja izločanja s sitostjo povezanih hormonov, med katerimi so holecistokinin, glukagonu podoben peptid-1, pankreatični polipeptid in peptid YY. Ključni hormon za dolgoročno regulacijo apetita je leptin, ki se sprošča iz adipocitov. Njegove koncentracije v krvi odražajo telesne maščobne zaloge. Leptin se veže na leptinske receptorje na nevronih POMC v arkuatnem jedru in sodeluje v njihovi aktivaciji. Aktivacija nevronov POMC vodi do sinteze alfa-melanocit stimulirajočega hormona (alfa-MSH), ki se z veliko afiniteto veže na melanokortinski 3 in 4 receptor v paraventricularnem jedru, kar zmanjša apetit in poveča termogenezo. Kadar je koncentracija leptina v krvi nizka, se poveča izločanje neuropeptida Y, ki je potentni oreksigeni neurotransmiter, in zmanjša izločanje alfa-melanocit stimulirajočega hormona. Slednje povzroči stimulacijo vnosa hrane in zmanjšanje termogeneze (26–28).

V celotnem sistemu uravnavanja vnosa hrane pa v stanju debelosti pride do številnih motenj. Znan je pojav leptinske rezistence, ki označuje nezmožnost dosega anoreksigenega učinka leptina pri posameznikih z debelostjo. Leptin mora za dosego svojega učinka v hipotalamusu prečkati krvno-možgansko pregrado in glede na trenutne podatke je ravno ta prenos najbolj prizadet v stanju debelosti (29). Prav tako obstaja pomembna razlika v učinkovitosti signaliziranja preko grelina med normalno prehranjenimi posamezniki in posamezniki z debelostjo. Številne raziskave so v preteklosti poročale o višji bazalni koncentraciji grelina pri posameznikih z debelostjo napram zdravim kontrolam (30). Nedavno objavljena metaanaliza pa je prikazala nižje

bazalne nivoje grelina pri posameznikih z debelostjo, primerljivo postprandialno supresijo, vendar krajši čas supresije grelina po obroku pri posameznikih z debelostjo (30). Po eni strani lahko takšni rezultati nakazujejo pravilno delujoč negativni signal hranjenja v stanju debelosti, v primeru vztrajanja povišanih bazalnih vrednosti pa okvaro regulacijskih mehanizmov in razvoj novega ravnovesnega stanja. Prav tako je v stanju debelosti že bila opisana motnja regulacije preostalih gastrointestinalnih hormonov, denimo holecistokinina in peptida YY (31). Dodatno se pojavijo spremembe v centralnih poteh, vključenih v nadzor apetita in sitosti, vključno z melanokortinskim sistemom. Še več, v stanju debelosti pride do pomembnih sprememb v sestavi črevesne mikrobiote, ki lahko vpliva na regulacijo apetita, porabo energije, hranjenje presežka kalorij v obliki visceralnega maščevja, inzulinsko rezistenco in regulacijo cirkadianih ritmov (32,33). Osebe z debelostjo imajo namreč povečano razmerje med črevesnimi bakterijami *Firmicutes* in *Bacteroidetes* ter zmanjšano raznolikost črevesnega mikrobioma, omenjena disbioza pa lahko poveča absorpcijo hranil in s tem energije, negativno vpliva na centralno regulacijo apetita, poveča prepustnost črevesja in spodbuja nastanek kroničnega vnetja (33, 34). Skupno vse te spremembe vodijo v manjšo občutljivost na postprandialne signale in prolongirana obdobja prekomernega hranjenja, ki rezultirajo v razvoju in vzdrževanju debelosti (35).

Celotna poraba energije je sestavljena iz treh komponent: bazalna presnova, kjer se energija porabi za vzdrževanje osnovnih življenjskih funkcij, prehranska termogeneza, kjer se energija porabi pri prebavi, absorpciji, prenosu in shranjevanju hranil in z aktivnostjo povezana poraba energije. Večina do sedaj objavljenih raziskav pri posameznikih z debelostjo poroča o višji porabi energije v mirovanju. Ko se pri analizi upošteva telesna sestava (zlasti količina puste telesne mase) pa razlike med normalno prehranjenimi posamezniki in posamezniki z debelosti večinoma izginejo. Po drugi strani imajo posamezniki z debelostjo nižjo z aktivnostjo povezano porabo energije, ki poleg prispevka k celotni energetski bilanci prispeva tudi k signalom za regulacijo hranjenja. Manj jasne so razlike v prehranski termogenezi, kjer se domneva, da večina razlik med obema skupinama nastane kot posledica spremembe v deležu vnešenih makrohranil. Prehranska termogeneza je namreč največja pri obrokih, bogatih z beljakovinami, zmerna pri obrokih, bogatih z ogljikovimi hidrati in najmanjša pri obrokih, bogatih z maščobami (36). V zadnjih letih je na voljo vedno več podatkov tudi o morda pomembni vlogi rjavega maščevja v homeostazi glukoze in celotni porabi energije posameznika. V prvih raziskavah so poročali o prisotnosti rjavega

maščevja tako pri normalno prehranjenih posameznikih, kot tudi tistih z debelostjo, a o nižji aktivnosti rjavega maščevja v stanju debelosti. Prav tako so bile statistično značilne povezave med količino in aktivnostjo rjavega maščevja ter presnovnim stanjem posameznika, nekaj intervencijskih raziskav pa je uspelo dokazati povečanje količine in aktivnosti rjavega maščevja po izgubi telesne mase. V novejših raziskavah poročajo o manjših razlikah med normalno prehranjenimi posamezniki in tistimi z debelostjo, še vedno pa ostaja nedorečen učinek rjavega maščevja na celotno porabo energije posameznika (37).

5 POSLEDICE

Sočasno s porastom prevalece debelosti se je povečal tudi interes znanosti za razumevanje z debelostjo povezanih zapletov. Vodilni vzrok umrljivosti in obolevnosti so namreč kronična obolenja, kot so sladkorna bolezen, srčno-žilne bolezni in rak, ki so tesno povezana z debelostjo (3, 38). Prekomerna telesna masa in debelost povečata tveganje za razvoj in poslabšanje več kot 200 kroničnih obolenj (4, 9). Pojavil se je upravičen strah, da bodo z debelostjo povezane bolezni upočasnile ali celo obrnile trend povečevanja pričakovane življenjske dobe, ki smo mu bili priča v zadnjih desetletjih. Leta 2000 naj bi bilo v ZDA približno 15 % smrti povezanih s povečano telesno maso (39). Prekomerna telesna masa v srednjih letih skrajša pričakovano življenjsko dobo za približno 4 do 7 let (40). Finančne posledice debelosti in njenih zapletov so že ocenjene na 2,8 % celotnega svetovnega bruto domačega proizvoda (BDP), kar je približno toliko kot finančno breme kajenja, oboroženih spopadov in terorizma skupaj (3).

Povezava med povišano telesno maso in sladkorno boleznijo je dobro opredeljena, približno 80 % oseb s sladkorno boleznijo tipa 2 je prekomerno težkih ali z ITM v območju debelosti (1). Prekomerna telesna masa poveča tveganje za sladkorno bolezen tip 2 za 3-krat, debelost pa za 7-krat glede na normalno prehranjene posameznike (1). Trajanje debelosti je prav tako neodvisen dejavnik tveganja za sladkorno bolezen tipa 2 in vsako dodatno leto debelosti poveča tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 za 14 % (41). Debelost je en izmed ključnih dejavnikov tveganja za nastanek ishemične srčne bolezni in akutnega miokardnega infarkta, ki sta prvi vzrok umrljivosti v razvitem svetu (1). Ena raziskava je pokazala, da vsake 4 kg/m² povečanja

ITM poveča tveganje za koronarno bolezen za 26 % (42). Osebe z debelostjo imajo enkrat večje tveganje za možgansko kap, ishemično ali hemoragično kot posamezniki z ITM pod 23 kg/m² ter 2-krat večje tveganje za srčno popuščanje (43,44).

Znana je tudi neposredna povezava med debelostjo in nastankom številnih rakov, kot so rak požiralnika, debelega črevesja, dojke, endometrija in ledvic (1). Novejši podatki debelost povezujejo tudi z rakom želodca, jeter, jajčnika, prostate kot tudi z nekaterimi vrstami levkemije (1). Ocena iz leta 2007 6 % vseh na novo diagnosticiranih rakov pripisuje debelosti (45). Poleg povečane pojavnosti debelost vpliva tudi na prognozo rakavih obolenj (46).

Debelost sama in z njo povezane pridružene bolezni povečajo tveganje za zlome kosti, sarkopenijo in osteoartrozo (47, 48). Dodatno nove raziskave potrjujejo vzročno povezavo med porastom prevalece debelosti in nekaterih avtoimunskih obolenj (49). Prekomerna telesna masa v srednji odrasli dobi prav tako za 35 % poveča tveganje za Alzheimerjevo bolezen, za 33 % za vaskularno demenco in za 26 % za katerokoli drugo demenco, številke pa so še višje pri posameznikih z debelostjo (50). Posamezniki z debelostjo tudi v večjem deležu trpijo zaradi psiholoških težav, kot so depresija, anksioznost, motnje hranjenja, okrnjena samopodoba, ki vplivajo na z zdravjem povezano kakovost življenja bolnikov in nižajo uspešnost intervencij (51).

6 SKLEP

Ob upoštevanju visoke prevalece, načina širjenja in znanih posledic lahko debelost proglasimo za največjo pandemijo vseh časov (38). Že zmerna izguba telesne mase med 5 in 10 % lahko pri posamezniku bistveno izboljša z debelostjo povezane dejavnike tveganja in pridružene bolezni (52).

Zavedati pa se je potrebno, da bo za doseg nadzora nad populacijskim porastom telesne mase potrebna boljša etiolška opredelitev debelosti in fenotipa posameznika, ki bo presegla trenutne enoznačne strategije in bistveno vplivala na individualno izbiro intervencije ter najverjetneje tudi na uspeh obravnave (24). Telesna masa, telesna sestava in poraba energije v mirovanju so odločilni dejavniki, ki vplivajo na kalorijski vnos. Dodatno na kalorijski vnos močno vpliva raven fizične aktivnosti, ki vpliva tudi na energetske porabe in razporejanja hranil med tkivi (24). Poskrbeti je potrebno za povečanje telesne dejavnosti med prebivalstvom, s po-



večanjem ur telovadbe šoloobveznih otrok, spremembami na delovnem mestu in v lokalnem okolju, skrbi za telesno dejavnost starejših. Veliko obetajo tudi novi farmakološki pristopi zdravljenja debelosti, ki bodo premostili vrzel med ukrepi življenjskega sloga in bariatričnimi posegi. Njihova učinkovitost, varnost in dobra prenosljivost spreminjajo trenutno zdravljenje debelosti v strategije, ki so bolj primerljive z zdravljenjem ostalih kroničnih bolezni.

7 LITERATURA

- Hruby A, Hu FB. *The Epidemiology of Obesity: A Big Picture*. *PharmacoEconomics*. 2015 Jul;33(7):673–89.
- Blüher M. *Obesity: global epidemiology and pathogenesis*. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):288–98.
- Kinlen D, Cody D, O'Shea D. *Complications of obesity*. *QJM Int J Med*. 2018 Jul 1;111(7):437–43.
- De Lorenzo A, Romano L, Di Renzo L, Di Lorenzo N, Cennamo G, Gualtieri P. *Obesity: A preventable, treatable, but relapsing disease*. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2020 Mar;71:110615.
- Sbraccia P, Dicker D. *Obesity is a chronic progressive relapsing disease of particular interest for internal medicine*. *Intern Emerg Med*. 2023 Jan 1;18(1):1–5.
- Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Report of a WHO consultation*. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 2000;894:i–xii, 1–253.
- Anekwe CV, Jarrell AR, Townsend MJ, Gaudier GI, Hiserodt JM, Cody Stanford F. *Socioeconomics of Obesity*. *Curr Obes Rep*. 2020 Sep;9(3):272–9.
- De Lorenzo A, Bianchi A, Maroni P, Iannarelli A, Di Daniele N, Iacopino L, et al. *Adiposity rather than BMI determines metabolic risk*. *Int J Cardiol*. 2013 Jun 5;166(1):111–7.
- De Lorenzo A, Gratteri S, Gualtieri P, Cammarano A, Bertucci P, Di Renzo L. *Why primary obesity is a disease?* *J Transl Med*. 2019 May 22;17(1):169.
- Chooi YC, Ding C, Magkos F. *The epidemiology of obesity*. *Metabolism*. 2019 Mar;92:6–10.
- NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). *Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants*. *Lancet Lond Engl*. 2016 Apr 2;387(10026):1377–96.
- GBD 2015 Obesity Collaborators, Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, Sur P, Estep K, et al. *Health Effects of Overweight and Obesity in 195 Countries over 25 Years*. *N Engl J Med*. 2017 Jul 6;377(1):13–27.
- Zdravstveni statistični letopis 2020 [Internet]. Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2022. Available from: <https://nijz.si/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2020/>
- UPAD GIBALNE UČINKOVITOSTI IN NARAŠČANJE DEBELOSTI SLOVENSkih OTROK PO RAZGLASITVI EPIDEMIJE COVID-19 [Internet]. SLOfit2020; 2020. Available from: https://www.slofit.org/Portals/0/Clanki/COVID-19_razvoj_otrok.pdf?ver=2020-09-24-105108-370
- Starc G, Kovač M, Leskošek B, Sorič M, Jurak G. *Poročilo o telesnem in gibalnem razvoju otrok in mladine v šolskem letu 2021/22* [Internet]. Laboratorij za diagnostiko telesnega in gibalnega razvoja, Fakulteta za šport, Univerza v Ljubljani; Available from: https://www.slofit.org/Portals/0/Vsebina/Poroc%CC%8CCilo%20%C5%A0VK_2022.pdf?ver=2022-11-23-090537-053
- Singh RK, Kumar P, Mahalingam K. *Molecular genetics of human obesity: A comprehensive review*. *C R Biol*. 2017 Feb;340(2):87–108.
- Loos RJF. *The genetic epidemiology of melanocortin 4 receptor variants*. *Eur J Pharmacol*. 2011 Jun 11;660(1):156–64.
- Loos RJF, Yeo GSH. *The genetics of obesity: from discovery to biology*. *Nat Rev Genet*. 2022 Feb;23(2):120–33.
- González Jiménez E. *Obesity: etiologic and pathophysiological analysis*. *Endocrinol Nutr Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr*. 2013 Jan;60(1):17–24.
- WHO European Regional Obesity Report 2022 [Internet]. World Health Organization; 2022. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>
- Mantzorou M, Papandreou D, Pavlidou E, Papadopoulou SK, Tolia M, Mentzelou M, et al. *Maternal Gestational Diabetes Is Associated with High Risk of Childhood Overweight and Obesity: A Cross-Sectional Study in Pre-School Children Aged 2-5 Years*. *Med Kaunas Lith*. 2023 Feb 24;59(3):455.
- Mourtakos SP, Tambalis KD, Panagiotakos DB, Antonogeorgos G, Arnaoutis G, Karteroliotis K, et al. *Maternal lifestyle characteristics during pregnancy, and the risk of obesity in the offspring: a study of 5,125 children*. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2015 Mar 21;15:66.
- Archer E, Lavie CJ. *Obesity Subtyping: The Etiology, Prevention, and Management of Acquired versus Inherited Obese Phenotypes*. *Nutrients*. 2022 May 30;14(11):2286.
- Archer E, Lavie CJ. *Obesity Subtyping: The Etiology, Prevention, and Management of Acquired versus Inherited Obese Phenotypes*. *Nutrients*. 2022 May 30;14(11):2286.
- Nguyen DM, El-Serag HB. *The epidemiology of obesity*. *Gastroenterol Clin North Am*. 2010 Mar;39(1):1–7.
- Oussaada SM, van Galen KA, Cooiman MI, Kleinendorst L, Hazebroek EJ, van Haelst MM, et al. *The pathogenesis of obesity*. *Metabolism*. 2019 Mar;92:26–36.
- Rajeev SP, Wilding JPH. *Etiopathogenesis of Obesity*. In: Agrawal S, editor. *Obesity, Bariatric and Metabolic Surgery: A Comprehensive Guide* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2020 [cited 2023 Aug 18]. p. 1–12. Available from: https://doi.org/10.1007/978-3-030-54064-7_2-1
- Schwartz MW, Seeley RJ, Zeltser LM, Drewnowski A, Ravussin E, Redman LM, et al. *Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement*. *Endocr Rev*. 2017 Aug 1;38(4):267–96.
- Izquierdo AG, Crujeiras AB, Casanueva FF, Carreira MC. *Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later?* *Nutrients*. 2019 Nov 8;11(11):2704.
- Wang Y, Wu Q, Zhou Q, Chen Y, Lei X, Chen Y, et al. *Circulating acyl and des-acyl ghrelin levels in obese adults: a systematic review and meta-analysis*. *Sci Rep*. 2022 Feb 17;12(1):2679.
- Murphy KG, Dhillo WS, Bloom SR. *Gut Peptides in the Regulation of Food Intake and Energy Homeostasis*. *Endocr Rev*. 2006 Dec 1;27(7):719–27.
- Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. *An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest*. *Nature*. 2006 Dec 21;444(7122):1027–31.
- Liu BN, Liu XT, Liang ZH, Wang JH. *Gut microbiota in obesity*. *World J Gastroenterol*. 2021 Jul 7;27(25):3837–50.

34. Shen J, Obin MS, Zhao L. The gut microbiota, obesity and insulin resistance. *Mol Aspects Med.* 2013 Feb;34(1):39–58.
35. Varela L, Horvath TL. Leptin and insulin pathways in POMC and AgRP neurons that modulate energy balance and glucose homeostasis. *EMBO Rep.* 2012 Dec;13(12):1079–86.
36. Carneiro IP, Elliott SA, Siervo M, Padwal R, Bertoli S, Battezzati A, et al. Is Obesity Associated with Altered Energy Expenditure? *Adv Nutr.* 2016 May 9;7(3):476–87.
37. Hropot T, Herman R, Janez A, Lezaic L, Jensterle M. Brown Adipose Tissue: A New Potential Target for Glucagon-like Peptide 1 Receptor Agonists in the Treatment of Obesity. *Int J Mol Sci.* 2023 Jan;24(10):8592.
38. Gjermeni E, Kirstein AS, Kolbig F, Kirchof M, Bundalian L, Katzmann JL, et al. Obesity-An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules.* 2021 Sep 29;11(10):1426.
39. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL. Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA.* 2004 Mar 10;291(10):1238–45.
40. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, Mackenbach JP, Al Mamun A, Bonneux L, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Ann Intern Med.* 2003 Jan 7;138(1):24–32.
41. Sénéchal M, Wicklow B, Wittmeier K, Hay J, MacIntosh AC, Eskicioglu P, et al. Cardiorespiratory fitness and adiposity in metabolically healthy overweight and obese youth. *Pediatrics.* 2013 Jul;132(1):e85-92.
42. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M, Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Davey Smith G, et al. The Effect of Elevated Body Mass Index on Ischemic Heart Disease Risk: Causal Estimates from a Mendelian Randomisation Approach. *PLoS Med.* 2012 May 1;9(5):e1001212.
43. Aune D, Sen A, Norat T, Janszky I, Romundstad P, Tonstad S, et al. Body Mass Index, Abdominal Fatness, and Heart Failure Incidence and Mortality: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. *Circulation.* 2016 Feb 16;133(7):639–49.
44. Kurth T, Gaziano JM, Berger K, Kase CS, Rexrode KM, Cook NR, et al. Body mass index and the risk of stroke in men. *Arch Intern Med.* 2002 Dec 9;162(22):2557–62.
45. Polednak AP. Estimating the number of U.S. incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detect Prev.* 2008;32(3):190–9.
46. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdóttir KÁ, Højris I, Jakobsen EH, Nielsen D, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol.* 2011 Jan 1;29(1):25–31.
47. Holanda N, Crispim N, Carlos I, Moura T, Nóbrega E, Bandeira F. Musculoskeletal effects of obesity and bariatric surgery – a narrative review. *Arch Endocrinol Metab.* 2022 Nov 10;66(5):621–32.
48. Nedunchezhiyan U, Varughese I, Sun AR, Wu X, Crawford R, Prasadam I. Obesity, Inflammation, and Immune System in Osteoarthritis. *Front Immunol.* 2022 Jul 4;13:907750.
49. Versini M, Jeandel PY, Rosenthal E, Shoenfeld Y. Obesity in autoimmune diseases: not a passive bystander. *Autoimmun Rev.* 2014 Sep;13(9):981–1000.
50. Anstey KJ, Cherbuin N, Budge M, Young J. Body mass index in midlife and late-life as a risk factor for dementia: a meta-analysis of prospective studies. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2011 May;12(5):e426-437.
51. Fulton S, Décarie-Spain L, Fioramonti X, Guiard B, Nakajima S. The menace of obesity to depression and anxiety prevalence. *Trends Endocrinol Metab.* 2022 Jan 1;33(1):18–35.
52. Heymsfield SB, Wadden TA. Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity. *N Engl J Med.* 2017 Jan 19;376(3):254–66.

