

FARMACEVTSKI VESTNIK

št. 4

OSREDNJA TEMA:
DEBELOST -
VZROK IN POSLEDICA
ZDRAVSTVENIH
TEŽAV





ODGOVORNI UREDNIK:
Borut Štrukelj

GLAVNA UREDNICA:
Nina Kočevar Glavač

GOSTUJOČI UREDNICI:
Mojca Kerec Kos
Marjetka Korpar

UREDNIŠKI ODBOR:
Žiga Jakopin
Marjetka Korpar
Mitja Kos
Janja Marc
Anja Pišlar
Andrijana Tivadar
Matjaž Tuš
Tomaž Vovk
Alenka Zvonar Pobirk

IZDAJATELJSKI SVET:
Matejka Cvirn Novak
Mirjana Gašperlin
Sara Kenda
Smiljana Milošev Tuševljak
Janez Mravljak
Helena Pavšar
Aljaž Sočan

NASLOV UREDNIŠTVA /
ADDRESS OF THE EDITORIAL OFFICE:
Slovensko farmacevtsko društvo,
Dunajska cesta 184a, 1000 Ljubljana
T.: +386 (01) 569 26 01
Transakcijski račun pri Novi LB d.d. Ljubljana:
02010-0016686585.

Brez pisnega dovoljenja uredništva Farmacevtskega vestnika so prepovedani reproduciranje, distribuiranje, javna priobčitev, predelava in kakršna koli druga uporaba avtorskega dela ali njegovih delov v kakršnem koli obsegu in postopku kot tudi tiskanje in predelava elektronske oblike.

Izhaja petkrat letno.
Letna naročnina je 70 EUR.
Za tuje naročnike 100 US\$.

Tiska: COLLEGIUM GRAPHICUM
Fotografija na naslovnici: Shutterstock
Naklada: 3.600 izvodov

Farmacevtski vestnik (Pharmaceutical Journal of Slovenia) is published 5 times a year by the Slovenian Pharmaceutical Society. Subscription rate in inland 70 EUR other countries US\$ 100.

Farmacevtski vestnik sofinancira Javna agencija za znanstvenoraziskovalno in inovacijsko dejavnost Republike Slovenije iz sredstev državnega proračuna iz naslova razpisa za sofinanciranje domačih periodičnih znanstvenih publikacij.

Spoštovani!

Tokratno številko Farmacevtskega vestnika smo posvetili debelosti, bolezni, katere prevalenca je v zadnjem desetletju globalno v izrazitem porastu in je vzrok ali posledica številnih zdravstvenih težav. V uvodnih prispevkih najprej predstavljamo epidemiološko sliko pandemije debelosti, mehanizem nastanka debelosti ter dejavnike, ki nas izpostavljajo večjemu tveganju za razvoj te bolezni. Sledi prispevek o boleznih, za katere je dokazano, da je debelost pomemben dejavnik tveganja za njihov nastanek ali potek.

V nadaljevanju predstavljamo osnovno zdravljenje debelosti, ki je usmerjeno v spremembe odnosa bolnika do hrane, hranjenja in telesne aktivnosti. Če s tem ne dosežemo pozitivnega učinka na zmanjšanje telesne mase, je zdravljenje treba nadgraditi z zdravili ali s kirurškimi metodami. Predstavljamo zdravila, ki so na voljo za zdravljenje debelosti, njihove mehanizme delovanja ter kontraindikacije oz. previdnostne ukrepe. Po drugi strani je terapija z določenimi zdravili lahko vzrok za pridobivanje telesne mase, kar lahko vodi tudi do slabšega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili. Predstavljamo zdravila, ki imajo tovrsten neželeni učinek, mehanizme vpliva na povišanje telesne mase in možno ukrepanje.

Debelost vodi tudi do številnih hormonskih sprememb, ki so v večini posledica debelosti in ne njen primarni vzrok. Pri obravnavi bolnika z debelostjo je zato potrebno razlikovati med hormonskimi odkloni, ki so posledica debelosti, in sočasnimi endokrinološkimi boleznimi, kjer je debelost njihova posledica. Predstavljena je tudi vloga lekarniškega farmacevta pri obravnavi debelosti, tako ob izdaji zdravil in uporabi prehranskih dopolnil, ki naj bi vplivala na telesno maso, kot v okviru izvajanja kognitivnih storitev in sodelovanja v programih hujšanja. Za zaključek v kliničnem primeru predstavljamo reševanje dilem pri izbiri in odmerjanju zdravil pri bolniku z debelostjo, in sicer na primeru zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni in atrijske fibrilacije.

Verjamemo, da boste Farmacevtski vestnik z zanimanjem prebrali. Povišan indeks telesne mase ima namreč že več kot tretjina svetovnega prebivalstva, s čimer postaja debelost eden ključnih javnozdravstvenih problemov. Skupaj s številnimi z debelostjo povezanimi pridruženimi boleznimi prispeva k slabši kakovosti življenja ter upadu pričakovane življenjske dobe.

izr. prof. dr. Mojca Kerec Kos in
dr. Marjetka Korpar, gostujoči urednici

prof. dr. Borut Štrukelj, odgovorni urednik



VSEBINA / CONTENT

PREGLEDNI ZNANSTVENI ČLANKI – REVIEW SCIENTIFIC ARTICLES

- 251** Rok Herman, Andrijana Koceva, Andrej Janež, Mojca Jensterle
Pandemija debelosti – epidemiologija, etiopatogeneza, dejavniki tveganja in posledice
Obesity pandemic – epidemiology, etiopathogenesis, risk factors and consequences
- 260** Matija Cevc
Debelost kot dejavnik tveganja
Obesity as a risk factor
- 268** Barbara Tašker
Zdravljenje debelosti z zdravili
Pharmacologic treatment of obesity
- 276** Nina Pisk
Vpliv zdravil na pridobivanje telesne mase
Effect of drugs on weight gain
- 282** Mojca Jensterle Sever
Debelost in hormonske spremembe
Obesity and hormonal changes

STROKOVNI ČLANKI / PROFESSIONAL ARTICLES

- 290** Tina Sentočnik
Osnovno zdravljenje debelosti
Basic treatment of obesity
- 299** Bojan Madjar
Vloga lekarniškega farmacevta pri obravnavi debelosti
Community pharmacist's contribution to obesity management
- 307** Petra Majcen
Vpliv debelosti na izbiro in odmerjanje zdravil – klinični primer
Influence of obesity on the selection and dosing – clinical case

313 NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

316 DRUŠTVENE VESTI

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).

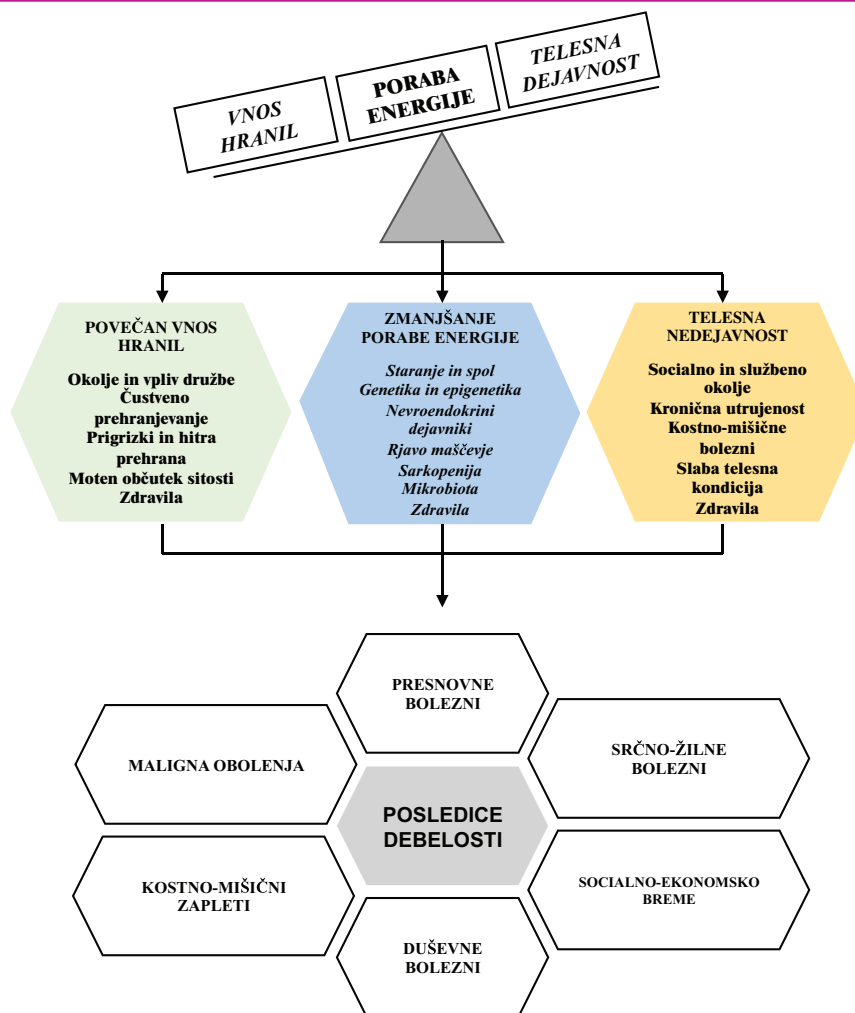
Zavedanje razsežnosti in posledic debelosti je že pred 25 leti vodilo k opredelitvi debelosti kot bolezni. K temu je prispevalo tudi razumevanje patofiziologije, ki vodi v pomembno in trajno spremenjene homeostatske mehanizme nadzora nad energetsko bilanco. Prva mednarodna združenja so začela debelost 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 progre-

sivne 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.

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 nedagnosticiranih, 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 obolevnosti 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. Delež 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 celostno 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
- Starč 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%8Cilo%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.



DEBELOST KOT DEJAVNIK TVEGANJA

OBESITY AS A RISK FACTOR

AVTOR / AUTHOR:

prim. Matija Cevc, dr. med.

*Klinični oddelek za žilne bolezni,
Univerzitetni klinični center,
Zaloška 7, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matija.cevc@kclj.si

1 UVOD

Debelost postaja vse večji zdravstveni problem, saj število oseb z debelostjo narašča. Tako je bilo po zadnjih podatkih leta 2020 čezmerno hranjenih in debelih skoraj 60 % prebivalcev Slovenije (39,2 % je bilo čezmerno hranjenih in 19,5 % debelih) (1). Debelost je razširjena, kompleksna, napredujoča in ponavljajoča se kronična bolezen, za katero je značilna prisotnost čezmerne in nenormalne telesne maščobe, ki škodi zdravju (2). Številne raziskave in metaanalize so pokazale veliko povezavo med debelostjo in umrljivostjo zaradi vseh vzrokov (3, 4), pa tudi z zgodnejšo umrljivostjo (5). Že prekomerna masa (opredeljena kot indeks telesne mase (ITM) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$) in telesna nedejavnost (< 3,5 ure vadbe na teden) skupaj povzročita 31 % vseh prezgodnjih smrti, 59 % srčno-žilnih smrti ter 21 % smrti zaradi raka med nekadilkami (6). Posamezniki z debelostjo imajo povečano tveganje za razvoj nekaterih najbolj razširjenih bolezni kot so sladkorna bolezen tipa 2 (SB2), koronarna bolezen, povišan krvni tlak in tudi nekatere vrste raka. Približno 90 %

POVZETEK

Debelost je pomemben dejavnik tveganja (neredko vzrok) in prispeva k povečani obolevnosti in umrljivosti, predvsem zaradi srčno-žilnih bolezni (ishemična bolezen srca, zvišan krvni tlak, možganska kap, periferna arterijska bolezen ...) in sladkorne bolezni, pa tudi zaradi raka (npr. adenokarcinomi endometrija, požiralnika, ledvic in trebušne slinavke, hepatocelularni karcinom, rak želodca, kolorektalni rak ...). Neposredno vpliva tudi na druge kronične nenalezljive bolezni, kot so osteoartritoza, bolezni jeter in ledvic, spalno apnejo in psihične motnje. Tako debelost pomembno vpliva na kakovost življenja in izrazito skrajšuje leta zdravstveno kakovostnega življenja. Debelost povzroča tudi številne motnje, ki sprožajo bolezni in tudi smrt. Med temi so najpomembnejši inzulinska rezistenca, kronično vnetje nizke stopnje in oksidativni stres. Ta stanja se med seboj dopolnjujejo in spodbujajo, kar se odraža tudi sistemsko z vplivom na celotno telo. V sodobnem svetu prekomerna telesna masa in debelost ubijeta več ljudi kot podhranjenost, a raziskave kažejo, da lahko s shujšanjem preprečimo zaplete debelosti.

KLJUČNE BESEDE:

debelost, inzulinska rezistenca, kronično vnetje, zapleti debelosti

ABSTRACT

Obesity is an important risk factor (often a cause) and contributes to increased morbidity and mortality, mainly from cardiovascular disease (ischaemic heart disease, hypertension, stroke, peripheral arterial disease...) and diabetes, but also from cancer (e.g. adenocarcinoma of the endometrium, oesophagus, kidney and pancreas, hepatocellular carcinoma, stomach cancer, colon cancer...). It also directly affects other chronic non-communicable diseases such as osteoarthritis, liver and kidney diseases, sleep apnoea and mental disorders. Thus, obesity significantly affects the quality of life and shortens the years of healthy life. Obesity causes many disorders that trigger disease and even death. Chief among these are insulin resistance, chronic low-level inflammation and oxidative stress. These conditions complement and stimulate each other, which also has a systemic effect, affecting the entire body.

In the modern world, more people die from overweight and obesity than from malnutrition, but research shows that weight loss can prevent the complications of obesity.

KEY WORDS:

obesity, insulin resistance, chronic inflammation, complications of obesity

ljudi s sladkorno boleznijo tipa 2 je debelih. Številne raziskave so pokazale, da se tveganje za SB2 in inzulinsko rezistenco povečuje linearno z naraščanjem ITM. V letih 2005–2006 je bila med mladostniki z debelostjo pri kar 13 % prisotna motena toleranca za glukozo na tešče, kar je skoraj dvakrat več kot pri tistih z normalno telesno maso (7).

2 INZULINSKA REZISTENCA

Temeljna motnja, povezana z debelostjo, je inzulinska rezistenca (IR), ki vodi do hiperinzulinemije. ITM in obseg pasu sta napovednika za IR in hiperinzulinemijo (8). Analiza z uporabo mendlove randomizacije jasno kaže, da gre pri tem za vzročno povezanost (9). Včasih so mislili, da je belo maščobno tkivo (WAT) namenjeno izključno shranjevanju energije v obliki maščob (10). Danes pa je dokazano, da je maščobno tkivo tudi endokrini organ (11). WAT se lahko razporeja podkožno ali visceralno in od lokalizacije je odvisna tudi morfologija in funkcija (12). Pri posameznikih z debelostjo se odvečna maščoba shrani v adipocitih, kar poveča njihovo velikost in s tem skupno maso tkiva (13). Velikost adipocitov je pokazatelj njihove funkcije, saj so veliki adipociti običajno odporni na inzulin, hiperlipolitični in odporni na antilipolitični učinek inzulina (14, 15). Zlasti kopičenje maščob v visceralnih maščobnih tkivih je povezano z IR in motnjami v presnovi glukoze. Inzulin zmanjša stopnjo lipolize v maščobnem tkivu in s tem znižuje raven maščobnih kislin v plazmi, spodbuja sintezo maščobnih kislin in trigliceridov v tkivih, poveča privzem trigliceridov iz krvi v maščobno tkivo in mišice ter zmanjša hitrost oksidacije maščobnih kislin v mišicah in jetrih (16). Debelost, ki povzroča IR, aktivira hormonsko odvisno lipoproteinsko lipazo in s tem pospešuje lipolizo v adipocitih (17), kar povzroči visoke ravni prostih maščobnih kislin v obtoku kot rezultat povečane mase maščobnega tkiva (18). Visoka raven prostih maščobnih kislin, še posebej dveh me-

tabolitov (ceramid in diacilglicerol), dodatno moti inzulinsko signalno pot z zaviranjem delovanja inzulinskega receptorškega substrata 1 (16). V maščobnih tkivih oseb z debelostjo prihaja tudi do mitohondrijske disfunkcije, kar s sproščanjem lipidnih metabolitov še dodatno povečuje IR (19).

3 VNETHJE

Inzulinska rezistenca in presežek prostih maščobnih kislin sprožita vnetne signalne poti, kot so c-Jun N-terminalna kinaza (JNK) (20), I κ B α kinaza β (13) in jedrni faktor kapa B (NF- κ B) (20). To je povezano s kroničnim vnetjem nizke stopnje in posledičnim nastajanjem in sproščanjem številnih provnetnih citokinov iz maščobnega tkiva, kot je faktor tumorske nekroze α (TNF- α), interleukin (IL)-6, IL-1b, zaviralec aktivatorja plazminogena 1 (PAI-1), monocitni kemoatraktantni protein-1 (MCP-1) (16), leptin, fetuin-A in rezistin ter zmanjšanje ravni adiponektina (13, 20–29). Provnetni citokini premaknejo polarizacijo makrofagov maščobnega tkiva v provnetni fenotip (30), zlasti v z imunskimi celicami bogatem visceralnem maščevju (13). Povečano proizvodnjo citokinov spremlja povišana raven C-reaktivnega proteina (CRP), ki je pogosto uporabljen biomarker vnetja (13). Pri IR imajo pomembno vlogo tudi adipokini, med njimi zlasti adiponektin. Adiponektin spodbuja oksidacijo prostih maščobnih kislin in s tem zmanjša plazemsko raven trigliceridov in prostih maščobnih kislin ter vsebnost maščob v jetrih in mišicah (31). Izboljša tudi homeostazo glukoze (32). Kronično subklinično vnetje pri debelosti je povezano z zmanjšanjem ravni adiponektina (33). Pri posameznikih z debelostjo tako pride do znižanja ravni adiponektina in odpornost nanj (33). Po drugi strani pa hipertrofični adipociti povzročajo polarizacijo makrofagov, kar je odločilen dejavnik za uravnavanje izražanja adiponektinskega receptorja (AdipoR1/R2) in diferencialnih z adiponektinom posredovanih vnetnih odzivov makrofagov pri posameznikih z debelostjo (33).

4 OKSIDATIVNI STRES

Oksidativni stres predstavlja nezmožnost endogenih celičnih mehanizmov za vzdrževanje redoks homeostaze,



predvsem zaradi motenj redoks signalizacije (34). Presežek reaktivnih kisikovih zvrsti (ROS) in dušikovih zvrsti ter pomanjkanje antioksidativnih mehanizmov so glavne sestavine oksidativnega stresa. Vnetje zelo pospešuje nastajanje ROS, kar dodatno pospešuje kopičenje polimorfonuklearnih celic in makrofagov (34). Neparni elektroni, ki izvirajo iz celičnega dihanja in drugih presnovnih procesov, ustvarjajo superoksid in vodikov peroksid, primarna oksidanta, ki povzročata celične in molekularne poškodbe, povzročata tudi reaktivne spojine, kot so peroksinitrit, singletni kisik in hipoklorna kislina (34). Oksidativni stres lahko poškoduje DNK (35), beljakovine in lipide ter sodeluje pri tvorbi naprednih končnih produktov glikacije v hiperglikemičnih pogojih in je tudi eden od najpomembnejših pospeševalcev aterosklerotične okvare žil. ROS posredno oksidirajo apolipoprotein B-100 in na ta način spremenijo holesterol LDL v oksidirani LDL, zaradi česar ta postane ključni dejavnik pri aterogenezi, ki bistveno hitreje prehaja v žilno steno in aktivira makrofage in limfocite v steni (35). Zaradi pospešenega prehajanja holesterola v makrofage se ti spremenijo v penaste celice, ki so temeljna sestavina aterosklerotičnega plaka (35).

5 DEBELOST IN SLADKORNA BOLEZEN TIP 2

Debelost je eden najpomembnejših dejavnikov tveganja za nastanek SB2. V raziskavi *Nurses' Health Study* so med 14-letnim spremljanjem 114.281 žensk ugotovili, da je povečana telesna masa glavni dejavnik za SB2. Pri ženskah s povečanjem telesne mase od 5 do 7,9 kg je bilo relativno tveganje za SB2 1,9, pri povečanju telesne mase od 8 do 10,9 kg pa kar 2,7. Nasprotno pa je izguba mase za 5 kg za 50 % zmanjšala tveganja za SB2 (36). V 20-letni prospektivni raziskavi s 7176 moškimi je bila pri osebah z debelostjo incidenca nove SB2 11,4/1000 oseba-let, pri osebah z normalno telesno maso pa le 1,6 ($P < 0,0001$). Petletno spremljanje vpliva spremembe telesne mase na razvoj SB2 je pokazalo, da je pri tistih, ki shujšajo, relativno tveganje za SB2 0,62 (glede na posameznike s stabilno telesno maso) in 1,76 med tistimi, ki so pridobili > 10 % telesne mase ($P < 0,0001$) (37). V nedavno objavljeni metaanalizi so pokazali, da je relativna ogroženost za SB2 pri prekomerni telesni masi (25–30 kg/m²) 2,51 (95-odstotni interval zaupanja: 2,16–2,92) in 5,70 (95-odstotni interval zaupanja: 4,55–7,13) v primeru debelosti (≥ 30 kg/m²) (38).

Ni nepomembno, da shujšanje izboljša obvladovanje sladkorne bolezni. Tako so v raziskavi Look AHEAD primerjali učinek intenzivne prehranske intervencije v primerjavi z običajnim svetovanjem. Med intenzivno obravnavanimi se je telesna masa znižala za 8,6 % (glede na 0,7 % v drugi skupini) in povprečna vrednost glikiranega hemoglobina se je pri teh znižala s 7,3 % na 6,6 % ($p < 0,001$), pri drugi skupini pa je ostal praktično nespremenjen (7,3 % na 7,2 %) (39).

6 DEBELOST IN SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

Debelost je neodvisen dejavnik tveganja za srčno-žilne bolezni (SŽB), kot so koronarna bolezen, miokardni infarkt (MI), angina pektoris, kongestivno srčno popuščanje, možganska kap, arterijska hipertenzija in atrijska fibrilacija (40). Številne velike prospektivne in opazovalne raziskave potrjujejo izrazite škodljive učinke debelosti na SŽB. Že v Framinghamski raziskavi je bilo v 44-letnem spremljanju med debelimi starostno prilagojeno relativno tveganje za SŽB 1,46 pri moških in 1,64 pri ženskah, starostno prilagojeno relativno tveganje za hipertenzijo pa je bilo med debelimi moškimi in ženskami še večje (2,21 oziroma 2,75). Že samo prekomerna masa je bistveno povečala tveganje za hipertenzijo (26 % moških; 28 % žensk), angino pektoris (26 % moških; 22 % žensk) in koronarno bolezen (23 % moških; 15 % žensk) (41). Podobno so v drugi raziskavi našli, da je raven sistoličnega krvnega tlaka v skupini z debelostjo bistveno višja (za 6–20 mm Hg, starostno prilagojeno) kot v skupini z normalnim ITM. Med čezmerno hranjenimi je starostno prilagojena relativna ogroženost za arterijsko hipertenzijo 1,05 do 1,37 in v skupini z debelostjo 1,29 do 2,31 (42).

Vzrok za visoko ogroženost debelih oseb s SŽB gre pripisati zlasti IR, oksidativnemu stresu in posledičnem kroničnem vnetnem dogajanju v žilah, odkrili pa so tudi nekaj genomskih regij, ki vključujejo debelost in imajo pleiotropne učinke na dejavnike tveganja za SŽB (43).

7 DEBELOST IN RAK

Prekomerna telesna masa je povezana s povečanim tveganjem za raka vsaj 13 anatomskih mest, vključno z ade-

nokarcinomi endometrija, požiralnika, ledvic in trebušne slinavke, hepatocelularni karcinom, rak kardije želodca, meningiom, multipli mielom, kolorektalni rak, rak dojke po menopavzi, rak jajčnikov, žolčnika in ščitnice (44). Debelosti pripisano breme raka v populaciji je 11,9 % pri moških in 13,1 % pri ženskah. V ameriški raziskavi so kar 14 % smrti pri bolnikih z rakom med moškimi in 20 % med ženskami pripisali prekomerni telesni masi in debelosti (45).

Etiopatogeneza raka pri debelosti ni povsem pojasnjena, glavne poti, ki povezujejo debelost in adipozopatijo z rakom, pa vključujejo: 1) hiperinzulinemijo/IR in nenormalnosti sistema ter signalizacije inzulinu podobnega rastnega faktorja-I (IGF-I); 2) biosintezo in pot spolnih hormonov; 3) subklinično kronično vnetje nizke stopnje in oksidativni stres; 4) spremembe v patofiziologiji adipocitokinov; 5) dejavnike, ki izhajajo iz kopičenja belega maščobnega tkiva na neobičajnih mestih (npr. v jetrih); 6) mikrookolje in celične motnje; 7) motnje cirkadianih ritmov in motnje hranjenja; 8) spremenjena črevesna mikrobiota in 9) mehanske dejavnike debelosti (npr. debelost povzroča zvišanje tlaka v trebuhu, kar vpliva na slabše »tesnjenje« mišice zapiralke požiralnika in posledično povečano izpostavljenost epitelijskega požiralnika želodčnim sokovom) (46).

8 DEBELOST IN OSTEOARTROZA

Povezanost med debelostjo in osteoartrozo (OA) so dokazali v zelo številnih raziskavah. Sklep, ki je najbolj dovteten za posledice debelosti, je koleno, kjer se tveganje poveča za 1,3–6,0-krat (47). Na nastanek OA ne vplivajo le biomehanski vzroki (obremenitev sklepa, trajanje stika s tlemi, povečan kot kolena, valgusna poravnava okončin itd.), ampak tudi vnetno dogajanje. Periartikularna sklepna tkiva, kot je maščevje pod spodnjim robom pogačice, veljajo za pomembne parakrine vnetne mediatorje v sklepu (48). Izkazalo se je tudi, da je OA pogostejši pri ženskah z visokim ITM. Pri tem igra pomembno vlogo povišana raven leptina, pri čemer mehanizem te povezave ni jasen (49). Za normalno delovanje sklepov je ključnega pomena hrustanec. Prehrana z visoko vsebnostjo maščob in debelost uravnava ravni oksidacijskih encimov maščobnih kislin v hrustancu, kar vodi do sprememb v presnovi hondrocitov (50). Poleg tega vnetni mediatorji in napredovanje OA spodbujajo privzem holesterola v hondrocitih in nastajanje metabolitov oksisterola, ki inducirajo prokatabolne encime in razgraje-

vanje matriksa (51). Pomembno je, da že 5–10 % znižanje telesne mase bistveno izboljša znake in simptome OA ter olajša invalidnost in funkcijo pri bolnikih z debelostjo (52).

9 OBSTRUKTIVNA SPALNA APNEA

Obstruktivna apneja v spanju (OSA) lahko povzroči številne zaplete, vključno s pljučno hipertenzijo, popuščanjem desnega srca, arterijsko hipertenzijo, odporno na zdravila, možgansko kapjo in motnjami srčnega ritma (53). Za OSA je značilna obstrukcija zgornjih dihalnih poti, ki nastopajo kot ponavljajoče se epizode apneje med spanjem (53). Med posamezniki, starimi od 30 do 49 let, z ITM < 25 kg/m², je razširjenost OSA pri moških 7,0 % in med ženskami 1,4 %, v primerjavi s 44,6 % pri moških in 13,5 % pri ženskah z ITM 30 do 39,9 kg/m² (54). Debelost je najpomembnejši dejavnik za razvoj OSA, relativno tveganje med bolniki z debelostjo (ITM > 29 kg/m²) pa je kar ≥ 10-krat višje (55). Po drugi strani pa shujšanje bistveno zmanjša simptome OSA. Dve leti po bariatricni operaciji so opazili pomembno (P < 0,001) zmanjšanje simptomov OSA, vključno z apnejo (24 % do 8 %), smrčanjem (44,5 % do 10,8 %) in dnevno zaspanostjo (25,8 % do 12,7 %). Pri posameznikih s povprečno 31-odstotno izgubo telesne mase se je tveganje za razvoj nove OSA zmanjšalo za 2- do 13-krat, pri tistih z OSA pa je bilo 2,5- do 7-krat manj verjetno, da bodo poročali o nadaljnjih simptomih OSA (56).

10 DEBELOST IN DEPRESIJA

Povezava med debelostjo in veliko depresivno motnjo (MDD) je že dolgo znana. Visok ITM je pomembno povezan z razpoloženjem, anksioznostjo in osebnostnimi motnjami. Verjetnosti za psihiatrično motnjo je 1,21- do 2,08-krat večje pri osebah z debelostjo (BMI 30–39,9 kg/m²), vseživljenjska prevalenca velike depresivne motnje pa je med debelimi in ekstremno debelimi 1,53 in 2,02-krat večja v primerjavi z osebami z normalno telesno maso (57). Med biološkimi potmi, ki povezujejo debelost z duševnim zdravjem, je najbolj očitno povečano nevrovnetje zaradi sproščanja citokinov v adipocitih (58). Povezava pa je tudi



s prehranskimi dejavniki, saj so dokazali, da zahodna prehrana z visoko vsebnostjo maščob poveča vnetje in negativno vpliva na nevrotrofične dejavnike in črevesno mikrobioto, kar je vpleteno v debelost in duševno zdravje (59).

11 DEBELOST IN DEMENCA

Povečana telesna masa in/ali trebušna debelost sta povezani s povečano pojavnostjo demence (60). Tako je imela v angleški raziskavi skupina z debelostjo in/ali z zvečanim obsegom pasu v primerjavi s skupino z normalnim ITM in/ali obsegom pasu za 28 % (HR = 1,28, 95-odstotni interval zaupanja 1,03–1,53) večje tveganje za demenco (61). Biološko je presežek telesne maščobe povezan s spremembo v presnovi (62) in večanjem števila možganskih lezij. Pri osebah z visokim ITM (> 30) se je pokazala atrofija v frontalnih režnjih, sprednjem cingularnem girusu, hipokampusu in talamusu v primerjavi s posamezniki z normalnim ITM (18,5–25) (63). Vse to pa so znani pokazatelji zgodnje nevrodegeneracije (64). Vnetje, ki je posledica debelosti, lahko prizadene možganske strukture, kot so hipokampus, možganska skorja, možgansko deblo in amigdala (65). Vnetje nizke stopnje, značilno za debelost, lahko povzroči nevrovnetje prek različnih mehanizmov, vključno z vplivom na horoidni pleteže in motnjami v krvno-možganski pregradi (66). Vsi ti mehanizmi pa lahko pospešijo nastanek demence.

12 DEBELOST IN PRESNOVNE MOTNJE

Debelost je pomemben dejavnik za nastanek hiperurikemije (67, 68) in je posledica tako povečanega vnosa in sinteze purina ter uživanja fruktoze kot tudi motenj v delovanju prenašalcev, kot so ABCG2, prenašalec glukoze tipa 9 in uratanijski izmenjevalec 1 pri izločanju/reabsorpciji sečne kisline skozi ledvice (69). Te motnje lahko povzročijo tako epigenetska modifikacija kot tudi genetska predispozicija (69). Povišana raven sečne kisline pa lahko po drugi strani vpliva na kopičenje maščob v jetrih in nastanek nealkoholne jetrne zamaščenosti (NAFLD) (69). Debelost pa je že sama po sebi pomemben dejavnik tveganja za nastanek NAFLD

(70) in je spodbuda za nastanek SB2 pa tudi dislipidemije (71).

Debelost je tudi pomemben dejavnik za nastanek t. i. mešane ali »aterogene« dislipidemije, za katero je značilna zvišana raven trigliceridov, znižana raven holesterola visoke gostote (HDL) in prisotnosti majhnih in bolj gostih lipoproteinov nizke gostote (LDL) (72, 73). Ta dislipidemija je povezana tako s SB2 kot tudi trebušno ali visceralno debelostjo. Temeljni mehanizem zanjo je povečano nastajanje velikih lipoproteinov zelo nizke gostote tipa 1 (VLDL₁), ki se nato zaradi delovanja lipoprotein lipaze spremenijo v LDL (74). Do nastajanja VLDL₁ pride zaradi povečanega priliva prostih maščobnih kislin v jetra iz visceralnega maščevja prek portalnega pretoka in s tem pospešene sinteze trigliceridov v jetrih (75).

13 DEBELOST IN VENSKA TROMBEMBOLIJA

Venska trombembolija (VTE), ki vključuje globoko vensko trombozo in pljučno embolijo, je tretja najpogostejša SŽB, ki letno prizadene več kot 10 milijonov ljudi po vsem svetu (76). Debelost je povezana z 2- do 3-krat povečanim tveganjem za nastanek VTE in tveganje narašča linearno z naraščanjem ITM (77). Izkazalo se je, da sta prekomerna telesna masa in debelost vzrok za skoraj 25 % vseh VTE pri odraslem prebivalstvu (78). Mehanizem povezave ni čisto jasen; domnevajo, da ima pri tem pomembno vlogo venska staza, saj so debele osebe praviloma manj pokretne, trebušna debelost pa poveča tlak v abdomnu in s tem zavira venski odtok iz spodnjih okončin (79), poleg tega pa visceralno maščobno tkivo sprošča provnetne citokine in protrombotične substance (IL-6, TNF- α , PAI-1) in s tem povečuje ogroženost za nastanek VTE (80).

14 SKLEP

Debelost je povezana s številnimi sočasnimi boleznimi iz skoraj vseh vej medicine, ki jih povzročajo številni z debelostjo povezani sprožilci, kot so kronično vnetje in oksidativni stres, povišani adipokini, insulinska rezistenca, endotelijska disfunkcija, infiltracijski učinek maščob, povečana

aktivnost renin-angiotenzin-aldosteronskega sistema in simpatičnega živčnega sistema, oslabiljena imunost, vpliv na spolne hormone, povišana raven kortizola, povečana sinteza sečne kisline itd. (81).

Število oseb z debelostjo v zadnjih desetletjih narašča tako v razvitem kot nerazvitem svetu. Večina svetovnega prebivalstva živi v državah, kjer prekomerna telesna masa in debelost ubijeta več ljudi kot podhranjenost (82). Največ k tej statistiki prispevajo SŽB in rak. Zelo pomemben pa je tudi negativni vpliv prekomerne telesne mase in debelosti na kvaliteto življenja in zmanjšanje zdravih let življenja. Poleg hudih težav, ki jih povzročata z debelostjo in prekomerno prehranjenostjo povezano srčno popuščanje in rak, prekomerna prehranjenost in debelost povzročata tudi omejitve in invalidnost zaradi okvar mišično-skeletnega aparata. Po drugi strani pa številne raziskave kažejo, da se lahko s shujšanjem izognemo številnim zapletom, ki jih povzročata debelost. Že majhno znižanje telesne mase prinaša metabolo korist (83) in neredko se zgodi, da se npr. s shujšanjem uravna krvni tlak (84), SB2 (85) in tudi dislipidemija (86).

15 LITERATURA

1. Determinante zdravja - dejavniki tveganja. In: Zaletel M, Vardič D, Hladnik M, editors. Zdravstveni statistični letopis 2021. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2023.
2. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2020;192(31):E875-E91.
3. Aune D, Sen A, Prasad M, Norat T, Janszky I, Tonstad S, et al. BMI and all cause mortality: systematic review and non-linear dose-response meta-analysis of 230 cohort studies with 3.74 million deaths among 30.3 million participants. *BMJ*. 2016;353:i2156.
4. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211-9.
5. World Health Organization Global status report on noncommunicable diseases. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2014. 280-80 p.
6. Hu FB, Willett WC, Li T, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. Adiposity as compared with physical activity in predicting mortality among women. *N Engl J Med*. 2004;351(26):2694-703.
7. Li C, Ford ES, Zhao G, Mokdad AH. Prevalence of pre-diabetes and its association with clustering of cardiometabolic risk factors and hyperinsulinemia among U.S. adolescents: National Health and Nutrition Examination Survey 2005-2006. *Diabetes Care*. 2009;32(2):342-7.
8. González-Gil E, Gracia-Marco L, Santabárbara J, Molnar D, Amaro Gahete FJ, Gottrand F, et al. Inflammation and insulin resistance according to body composition in European adolescents: the HELENA study. *Nutricion Hospitalaria*. 2017;34(5):1033-43.
9. Wang T, Ma X, Tang T, Jin L, Peng D, Zhang R, et al. Overall and central obesity with insulin sensitivity and secretion in a Han Chinese population: a Mendelian randomization analysis. *Internat J Obes*. 2016;40(11):1736-41.
10. Steiner G, Cahill GF, Jr. Adipose tissue physiology. *Ann NY Acad Sci*. 1963;110:749-53.
11. Esteve Ràfols M. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(2):100-12.
12. Ibrahim MM. Subcutaneous and visceral adipose tissue: structural and functional differences. *Obes Rev*. 2010;11(1):11-8.
13. Kosmas CE, Bousvarou MD, Kostara CE, Papakonstantinou EJ, Salamou E, Guzman E. Insulin resistance and cardiovascular disease. *J Internat Med Res*. 2023;51(3):03000605231164548.
14. Mårin P, Andersson B, Ottosson M, Olbe L, Chowdhury B, Kvist H, et al. The morphology and metabolism of intraabdominal adipose tissue in men. *Metabolism*. 1992;41(11):1242-8.
15. Misra A, Vikram NK. Clinical and pathophysiological consequences of abdominal adiposity and abdominal adipose tissue depots. *Nutrition*. 2003;19(5):457-66.
16. Dimitriadis G, Mitrou P, Lambadiari V, Maratou E, Raptis SA. Insulin effects in muscle and adipose tissue. *Diab Res Clin Pract*. 2011;93 Suppl 1:S52-9.
17. Lan YL, Lou JC, Lyu W, Zhang B. Update on the synergistic effect of HSL and insulin in the treatment of metabolic disorders. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2019;10:2042018819877300.
18. Rachek LI. Free fatty acids and skeletal muscle insulin resistance. *Prog Mol Biol Translat Sci*. 2014;121:267-92.
19. Bódis K, Roden M. Energy metabolism of white adipose tissue and insulin resistance in humans. *Eur J Clin Invest*. 2018;48(11):e13017.
20. Yazici D, Sezer H. Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:277-441.
21. Fava MC, Agius R, Fava S. Obesity and cardio-metabolic health. *Br J Hosp Med (London, England : 2005)*. 2019;80(8):466-71.
22. da Costa RM, Neves KB, Mestriner FL, Louzada-Junior P, Bruder-Nascimento T, Tostes RC. TNF- α induces vascular insulin resistance via positive modulation of PTEN and decreased Akt/eNOS/NO signaling in high fat diet-fed mice. *Cardiovasc Diabetol*. 2016;15(1):119.
23. Rehman K, Akash MSH, Liaqat A, Kamal S, Qadir MI, Rasul A. Role of Interleukin-6 in Development of Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Mellitus. *Crit Rev Eukar Gene Expr*. 2017;27(3):229-36.
24. Pérez-Sotelo D, Roca-Rivada A, Larrosa-García M, Castela C, Baamonde I, Baltar J, et al. Visceral and subcutaneous adipose tissue express and secrete functional alpha2hsglycoprotein (fetuin a) especially in obesity. *Endocrine*. 2017;55(2):435-46.
25. Santilli F, Liani R, Di Fulvio P, Formoso G, Simeone P, Tripaldi R, et al. Increased circulating resistin is associated with insulin resistance, oxidative stress and platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *Thromb Haemost*. 2016;116(6):1089-99.
26. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol Diab Obes*. 2011;18(2):139-43.
27. Ye J. Mechanisms of insulin resistance in obesity. *Front Med*. 2013;7(1):14-24.
28. Kosmas CE, Silverio D, Tsomidou C, Salcedo MD, Montan PD, Guzman E. The Impact of Insulin Resistance and Chronic



- Kidney Disease on Inflammation and Cardiovascular Disease. *Clin Med Insig Endocrinol Diab.* 2018;11:1179551418792257.
29. Glass CK, Olefsky JM. Inflammation and lipid signaling in the etiology of insulin resistance. *Cell Metab.* 2012;15(5):635-45.
 30. Catrysse L, van Loo G. Adipose tissue macrophages and their polarization in health and obesity. *Cell Immunol.* 2018;330:114-9.
 31. Fruebis J, Tsao TS, Javarschi S, Ebbets-Reed D, Erickson MR, Yen FT, et al. Proteolytic cleavage product of 30-kDa adipocyte complement-related protein increases fatty acid oxidation in muscle and causes weight loss in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2001;98(4):2005-10.
 32. Holland WL, Xia JY, Johnson JA, Sun K, Pearson MJ, Sharma AX, et al. Inducible overexpression of adiponectin receptors highlight the roles of adiponectin-induced ceramidase signaling in lipid and glucose homeostasis. *Molec Metab.* 2017;6(3):267-75.
 33. Engin A. Adiponectin-Resistance in Obesity. *Adv Exp Med Biol.* 2017;960:415-41.
 34. Ji LL, Yeo D. Oxidative stress: an evolving definition. *Faculty Rev.* 2021;10:13.
 35. Batty M, Bennett MR, Yu E. The Role of Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Cells.* 2022;11(23).
 36. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med.* 1995;122(7):481-6.
 37. Wannamethee SG, Shaper AG, Walker M. Overweight and obesity and weight change in middle aged men: impact on cardiovascular disease and diabetes. *J Epidemiol Commun Health.* 2005;59(2):134-9.
 38. Yu HJ, Ho M, Liu X, Yang J, Chau PH, Fong DYT. Association of weight status and the risks of diabetes in adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Internat J Obes.* 2022;46(6):1101-13.
 39. Pi-Sunyer X, Blackburn G, Brancati FL, Bray GA, Bright R, Clark JM, et al. Reduction in weight and cardiovascular disease risk factors in individuals with type 2 diabetes: one-year results of the look AHEAD trial. *Diabetes Care.* 2007;30(6):1374-83.
 40. Pi-Sunyer X. The medical risks of obesity. *Postgrad Med.* 2009;121(6):21-33.
 41. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. *Arch Intern Med.* 2002;162(16):1867-72.
 42. Burke GL, Bertoni AG, Shea S, Tracy R, Watson KE, Blumenthal RS, et al. The impact of obesity on cardiovascular disease risk factors and subclinical vascular disease: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Arch Intern Med.* 2008;168(9):928-35.
 43. Rankinen T, Sarzynski MA, Ghosh S, Boucharde C. Are There Genetic Paths Common to Obesity, Cardiovascular Disease Outcomes, and Cardiovascular Risk Factors? *Circ Res.* 2015;116(5):909-22.
 44. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.* 2016;375(8):794-8.
 45. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-38.
 46. Avgerinos KI, Spyrou N, Mantzoros CS, Dalamaga M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism.* 2019;92:121-35.
 47. Grotle M, Hagen KB, Natvig B, Dahl FA, Kvien TK. Obesity and osteoarthritis in knee, hip and/or hand: An epidemiological study in the general population with 10 years follow-up. *BMC Musculoskel Dis.* 2008;9(1):132.
 48. Clockaerts S, Bastiaansen-Jenniskens YM, Runhaar J, Van Osch GJ, Van Offel JF, Verhaar JA, et al. The infrapatellar fat pad should be considered as an active osteoarthritic joint tissue: a narrative review. *Osteoarthritis Cartil.* 2010;18(7):876-82.
 49. Batushansky A, Zhu S, Komaravolu RK, South S, Mehta-D'souza P, Griffin TM. Fundamentals of OA. An initiative of Osteoarthritis and Cartilage. Obesity and metabolic factors in OA. *Osteoarthritis Cartilage.* 2022;30(4):501-15.
 50. Donovan EL, Lopes EBP, Batushansky A, Kinter M, Griffin TM. Independent effects of dietary fat and sucrose content on chondrocyte metabolism and osteoarthritis pathology in mice. *Dis Models Mechan.* 2018;11(9).
 51. Choi WS, Lee G, Song WH, Koh JT, Yang J, Kwak JS, et al. The CH25H-CYP7B1-ROR α axis of cholesterol metabolism regulates osteoarthritis. *Nature.* 2019;566(7743):254-8.
 52. Hall M, Castelein B, Wittkoek R, Calders P, Van Ginckel A. Diet-induced weight loss alone or combined with exercise in overweight or obese people with knee osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Sem Arthr Rheum.* 2019;48(5):765-77.
 53. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA.* 2020;323(14):1389-400.
 54. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14.
 55. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care.* 2008;31 Suppl 2(7):S303-9.
 56. Grunstein RR, Stenlöf K, Hedner JA, Peltonen M, Karason K, Sjöström L. Two year reduction in sleep apnea symptoms and associated diabetes incidence after weight loss in severe obesity. *Sleep.* 2007;30(6):703-10.
 57. Petry NM, Barry D, Pietrzak RH, Wagner JA. Overweight and Obesity Are Associated With Psychiatric Disorders: Results From the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychosom Med.* 2008;70(3):288-97.
 58. Leutner M, Dervic E, Bellach L, Klimek P, Thurner S, Kautzky A. Obesity as pleiotropic risk state for metabolic and mental health throughout life. *Translat Psych.* 2023;13(1):175.
 59. Marx W, Lane M, Hockey M, Aslam H, Berk M, Walder K, et al. Diet and depression: exploring the biological mechanisms of action. *Molec Psych.* 2021;26(1):134-50.
 60. Knopman DS, Gottesman RF, Sharrett AR, Tapia AL, DavisThomas S, Windham BG, et al. Midlife vascular risk factors and midlife cognitive status in relation to prevalence of mild cognitive impairment and dementia in later life: The Atherosclerosis Risk in Communities Study. *Alzh Dement.* 2018;14(11):1406-15.
 61. Ma Y, Ajnakina O, Steptoe A, Cadar D. Higher risk of dementia in English older individuals who are overweight or obese. *Internat J Epidemiol.* 2020;49(4):1353-65.
 62. Luchsinger JA, Gustafson DR. Adiposity and Alzheimer's disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2009;12(1):15-21.
 63. Raji CA, Ho AJ, Parikshak NN, Becker JT, Lopez OL, Kuller LH, et al. Brain structure and obesity. *Human Brain Mapping.* 2010;31(3):353-64.
 64. Li M, Meng Y, Wang M, Yang S, Wu H, Zhao B, et al. Cerebral gray matter volume reduction in subcortical vascular mild cognitive impairment patients and subcortical vascular

- dementia patients, and its relation with cognitive deficits. *Brain Behav.* 2017;7(8):e00745.
65. Guillemot-Legris O, Muccioli GG. Obesity-Induced Neuroinflammation: Beyond the Hypothalamus. *Trends Neurosci.* 2017;40(4):237-53.
 66. Novo AM, Batista S. Multiple Sclerosis: Implications of Obesity in Neuroinflammation. *Advan Neurobiol.* 2017;19:191-210.
 67. Maglio C, Peltonen M, Neovius M, Jacobson P, Jacobsson L, Rudin A, et al. Effects of bariatric surgery on gout incidence in the Swedish Obese Subjects study: a non-randomised, prospective, controlled intervention trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(4):688-93.
 68. Feng Y, Fu M, Guan X, Wang C, Yuan F, Bai Y, et al. Uric Acid Mediated the Association Between BMI and Postmenopausal Breast Cancer Incidence: A Bidirectional Mendelian Randomization Analysis and Prospective Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:742411.
 69. Gong M, Wen S, Nguyen T, Wang C, Jin J, Zhou L. Converging Relationships of Obesity and Hyperuricemia with Special Reference to Metabolic Disorders and Plausible Therapeutic Implications. *Diab Metab Syndr Obes.* 2020;13:943-62.
 70. Perumpail BJ, Khan MA, Yoo ER, Cholankeril G, Kim D, Ahmed A. Clinical epidemiology and disease burden of nonalcoholic fatty liver disease. *World J Gastroenterol.* 2017;23(47):8263-76.
 71. Basnet TB, Du S, Feng R, Gao J, Gong J, Ye W. Fatty liver mediates the association of hyperuricemia with prediabetes and diabetes: a weighting-based mediation analysis. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2023;14:1133515.
 72. Lan Y, Wu D, Cai Z, Xu Y, Ding X, Wu W, et al. Supra-additive effect of chronic inflammation and atherogenic dyslipidemia on developing type 2 diabetes among young adults: a prospective cohort study. *Cardiovasc Diabetol.* 2023;22(1):181.
 73. Aday AW, Lawler PR, Cook NR, Ridker PM, Mora S, Pradhan AD. Lipoprotein Particle Profiles, Standard Lipids, and Peripheral Artery Disease Incidence. *Circulation.* 2018;138(21):2330-41.
 74. Tchernof A, Després J-P. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev.* 2013;93(1):359-404.
 75. Bjornson E, Adiels M, Taskinen MR, Boren J. Kinetics of plasma triglycerides in abdominal obesity. *Curr Opin Lipidol.* 2017;28(1):11-8.
 76. Khan F, Tritschler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous thromboembolism. *Lancet.* 2021;398(10294):64-77.
 77. Rahmani J, Haghghighian Roudsari A, Bawadi H, Thompson J, Khalooei Fard R, Clark C, et al. Relationship between body mass index, risk of venous thromboembolism and pulmonary embolism: A systematic review and dose-response meta-analysis of cohort studies among four million participants. *Thromb Res.* 2020;192:64-72.
 78. Frischmuth T, Tøndel BG, Brækkan SK, Hansen J-B, Morelli VM. The Risk of Incident Venous Thromboembolism Attributed to Overweight and Obesity: The Tromsø Study. *Thromb Haemost.* 2023(EFirst).
 79. Brækkan SK, Siegerink B, Lijfering WM, Hansen JB, Cannegieter SC, Rosendaal FR. Role of obesity in the etiology of deep vein thrombosis and pulmonary embolism: current epidemiological insights. *Semin Thromb Hemost.* 2013;39(5):533-40.
 80. Després JP, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature.* 2006;444(7121):881-7.
 81. Yuen MMA. Health Complications of Obesity: 224 Obesity-Associated Comorbidities from a Mechanistic Perspective. *Gastroenterol Clin N Am.* 2023;52(2):363-80.
 82. Obesity and overweight. Fact sheets: World Health Organization; 2021 [Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>].
 83. Magkos F, Fraterrigo G, Yoshino J, Luecking C, Kirbach K, Kelly SC, et al. Effects of Moderate and Subsequent Progressive Weight Loss on Metabolic Function and Adipose Tissue Biology in Humans with Obesity. *Cell Metab.* 2016;23(4):591-601.
 84. Moriconi D, Nannipieri M, Rebelos E. Bariatric surgery to treat hypertension. *Hypertens Res.* 2023;46(5):1341-3.
 85. Unwin D, Delon C, Unwin J, Tobin S, Taylor R. What predicts drug-free type 2 diabetes remission? Insights from an 8-year general practice service evaluation of a lower carbohydrate diet with weight loss. *BMJ Nutr Prev Health.* 2023:e000544.
 86. Roy PK, Islam J, Lahlenmawia H. Prospects of potential adipokines as therapeutic agents in obesity-linked atherogenic dyslipidemia and insulin resistance. *The Egyptian Heart Journal.* 2023;75(1):24.



ZDRAVLJENJE DEBELOSTI Z ZDRAVILI

PHARMACOLOGIC TREATMENT OF OBESITY

AVTORICA / AUTHOR:

Barbara Tašker, mag. farm., spec. klin. farm.

*Univerzitetni klinični center Maribor,
Centralna lekarna,
Ljubljanska ulica 5, 2000 Maribor*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: barbara.tasker@ukc-mb.si

1 DEBELOST KOT JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM

Debelost je kompleksno zdravstveno stanje, opredeljeno z indeksom telesne mase (ITM). Je pomemben dejavnik tveganja za razvoj številnih kroničnih bolezni in bistveno vpliva na kakovost življenja posameznika (1).

Prevalenca debelosti se vztrajno povečuje po vsem svetu, kar ima pomembne javnozdravstvene posledice. Debelost predstavlja izziv tudi v Sloveniji, saj je v letu 2020 po podatkih nacionalne raziskave 39 % prebivalcev imelo čezmerno telesno maso (ITM = 25–30 kg/m²), približno 20 % pa jih je bilo na podlagi meritve ITM opredeljenih kot debelih (ITM ≥ 30 kg/m²) (2). Še posebej zaskrbljujoče je, da se pojavnost debelosti povečuje tudi pri otrocih in mladostnikih.

Evolucija je pri človeku oblikovala »varčni« genotip, ki se je šele v zadnjem času v zahodnem svetu znašel v okolju presežka. Osnovni princip, ki je pomemben tudi za načr-

POVZETEK

Na debelost vpliva skupek genetskih, okoljskih in vedenjskih dejavnikov. Posledice debelosti so resne in vključujejo večje tveganje za sladkorno bolezen, bolezni srca in ožilja, nekatere vrste raka in osteoartrito. Pri zdravljenju debelosti se uporabljajo različni pristopi. Ključno je s pravilno prehrano in povečano telesno aktivnostjo vzpostaviti negativno energijsko bilanco. V nekaterih primerih se odločimo tudi za zdravljenje z zdravili ali kirurške posege. Zdravila za zdravljenje debelosti delujejo na različne načine, tako pri izbiri ustreznega zdravila upoštevamo mehanizem delovanja, razlike v učinkovitosti, neželenih učinkih, kontraindikacijah, sočasne bolezni in želje bolnika. Individualni pristop, ki vključuje ciljno izgubo telesne mase, postopno uvajanje sprememb in dolgoročno vzdrževanje rezultatov, je ključnega pomena za uspešno zdravljenje.

KLJUČNE BESEDE:

debelost, prekomerna telesna masa, zdravila za zdravljenje debelosti

ABSTRACT

Obesity is influenced by a combination of genetic, environmental, and behavioural factors. The consequences of obesity are serious and include a higher risk of diabetes, cardiovascular diseases, certain types of cancer, and osteoarthritis. Various approaches are used in the treatment of obesity. The key is to establish a negative energy balance through proper nutrition and increased physical activity. In some cases, pharmacotherapy or surgical interventions are chosen as well. Drugs for the treatment of obesity work in different ways, and when selecting the appropriate drug, the mechanism of action, differences in effectiveness, side effects, contraindications, concurrent diseases, and the patient's preferences are considered. An individualized approach, which includes targeted weight loss, gradual implementation of changes, and long-term weight reduction maintenance, is crucial for successful treatment.

KEY WORDS:

drugs for the treatment of obesity obesity, overweight

tovanje zdravljenja debelosti, je, da sta prekomerna prehranjenost in debelost posledica dolgotrajne pozitivne energetske bilance, sama patogeneza debelosti pa je veliko bolj zapletena (3, 4).

2 FIZIOLOGIJA URAVNAVANJA TELESNE MASE

Za razumevanje patogeneze debelosti, vzrokov neravnovesja v presnovi energije in odkrivanje možnih tarč za terapijo moramo čim bolje poznati mehanizme, ki so povezani z uravnavanjem telesne mase (3–5). Že zelo majhno neravnovesje v homeostatskih mehanizmih lahko namreč v daljšem časovnem obdobju prispeva k velikemu kumulativnemu učinku in posledično vodi v pomembno spremembo telesne mase (4, 5).

Poznamo centralne in periferne regulacijske mehanizme uravnavanja telesne mase. Energijsko homeostazo vzdržuje več med seboj prepletenih procesov, ki jih usklajujejo možgani. Periferne komponente regulacije vnosa hrane (maščobno tkivo, trebušna slinavka, prebavni trakt, okušalni sistem, mišice in jetra) so preko avtonomnega živčnega sistema ali hormonov in metabolitov v dvosmerni povezavi s centralnim živčevjem, kjer se nahaja center za apetit. V centralnem živčnem sistemu poteka obdelava signalov v možganskem deblu, hipotalamusu in delih korteksa ter limbičnega sistema (3, 6). Komunikacija poteka preko številnih živčnih poti ter različnih hormonskih in presnovnih signalov (3). Lakota, sitost in apetit so rezultat več vrst signalov:

- na občutek sitosti tako npr. vplivajo: nevrosenzorični signali iz prebavil (razteg želodčne stene), kemični iz hranil v krvi (glukoza, aminokislina, maščobne kislina), gastrointestinalni hormoni (peptid YY, holecistokinin, glukagonu podobni peptid (GLP-1) in inzulin) in adipokini (npr. leptin);
- na občutek lakote pa npr. gastrointestinalni hormon grelin (7).

Vsi ti signali se nato stekajo v jedra hipotalamusa (7). Pomembno vlogo ima arkuatno jedro z veliko gostoto receptorjev za različne hormone, metabolite in živčne prenašalce, kjer potekata združevanje in obdelava teh perifernih prehranskih signalov (7).

Biomolekule, ki v hipotalamusu povzročijo občutek lakote, imenujemo oreksini in poleg omenjenega grelina sodijo v to skupino še aguti sorodna beljakovina (AgRP), nevro-

peptid Y, oreksina A in B, endorfini, glutamat, GABA, kortizol in endokanbinoidi. Molekule, ki povzročijo sitost, so anoreksini in poleg že omenjenih mednje prištevamo še serotonin, noradrenalin, sekretin, od glukoze odvisni inzulotropni peptid (GIP), kortikoliberin, α -melanocyte stimulirajoči hormon (α -MSH), proopiomelanokortin (POMC) ter s kokainom in amfetaminom uravnavani primarni transkript (CART) (6, 8).

3 ZDRAVLJENJE DEBELOSTI Z ZDRAVILI

Odkritje omenjenih signalnih poti in biomolekul je omogočilo prepoznavo tarč za farmakološko zdravljenje debelosti ter pripeljalo do učinkovitih in varnih terapevtskih možnosti, ki dopolnjujejo nefarmakološke ukrepe za obravnavo debelosti (5, 7, 8). Osnovo zdravljenja še vedno predstavljajo uživanje primerne uravnotežene prehrane, redna telesna aktivnost in drugi dejavniki življenjskega sloga (7).

Podatki iz sicer omejenega števila raziskav, v katerih so preučevali učinke zdravil brez sočasnih sprememb življenjskega sloga, kažejo, da kombinacija zdravila in spremenjenega življenjskega sloga privede do večje izgube telesne mase kot zdravila sama, prav tako pa bolnika usmeri v način življenja, ki vodi k boljšim dolgoročnim rezultatom. Če je vključena še kognitivno-vedenjska terapija, pa je manj verjetno, da bo bolnik po uspešni izgubi telesne mase to ponovno pridobil (9).

Zdravljenje debelosti z zdravili je primerno za bolnike z ITM nad 30 kg/m² ali nad 27 kg/m² ob prisotnosti spremljajočih bolezni. Gre za individualno odločitev, pri kateri pretehtamo tveganja in koristi vseh možnosti zdravljenja (9, 10).

3.1 TRAJANJE ZDRAVLJENJA

Ni dokazov, da bi kratkotrajno zdravljenje (2–6 mesecev) z zdravili za zmanjšanje telesne mase dolgoročno koristilo zdravju. Po doseženem maksimalnem učinku in prenehanju jemanja zdravila se telesna masa običajno ponovno poveča. Razpoložljivi podatki torej podpirajo potrebo po dolgotrajni uporabi zdravil, kar se ujema s patofiziologijo debelosti. Na zdravljenje debelosti z zdravili se vsi bolniki ne odzovejo. Običajno je po trimesečnem zdravljenju z maksimalnim odmerkom, ki ga bolnik prenaša, potrebna ocena, ali je dosežena pričakovana učinkovitost. Če ustreznih izi-



dov ni, je treba zdravilo za zdravljenje debelosti ukiniti (9, 10).

3.2 CILJI ZDRAVLJENJA IN OCENA USPEŠNOSTI ZDRAVLJENJA

Cilj terapije je zmanjšanje in vzdrževanje zmanjšane telesne mase. Doseganje in vzdrževanje zmanjšanja telesne mase otežujejo številni dejavniki – z izgubo telesne mase povezane spremembe porabe energije in hormonskih mediatorjev apetita, ki spodbujajo ponovno pridobivanje telesne mase (10). Ob izgubi telesne mase je skupna poraba energije, še posebej pri nizki intenzivnosti telesne dejavnosti, nižja od pričakovane glede na spremembe telesne mase in sestave. Zmanjšana poraba energije, ki spodbuja ponovno pridobivanje telesne mase, pa vztraja še dolgo po obdobju dinamične izgube telesne mase – morda celo trajno. Posamezniki, ki uspešno vzdržujejo zmanjšanje telesne mase, nadaljujejo tudi z visoko intenzivno vadbo (11). Po izgubi telesne mase se spremenijo koncentracije perifernih hormonov, ki sodelujejo pri homeostatskem uravnavanju telesne mase. Še eno leto po zmanjšanju telesne mase s pomočjo diete se ti mediatorji, ki spodbujajo ponovno pridobivanje telesne mase, ne vrnejo na prvotno raven (12). Naslednji pomemben cilj zdravljenja je izboljšanje zdravstvenega stanja (izboljšanje fizične kondicije, ugoden vpliv na pridružene bolezni, zaznana boljše počutje) (10). Želimo si torej učinkovitega in dolgoročnega zmanjšanja telesne mase ob sprejemljivem varnostnem profilu izbrane učinkovine (3).

Zdravljenje vrednotimo kot uspešno, če bolnik z uravnoteženo prehrano izgublja maščobno maso, ohranja pa mišice in kostno tkivo, postane telesno aktiven in se nauči svojo idealno telesno maso pravilno vzdrževati ($ITM < 25 \text{ kg/m}^2$, normalen % telesne maščobe po nomogramu, stabilna telesna masa, ki se v standardnih pogojih ne spreminja za več kot $\pm 1 \text{ kg}$) (13).

Cilje in pričakovanja uspešnosti terapije moramo zastaviti skupaj z bolnikom, zato mu ob začetku terapije predamo naslednja sporočila:

- vsako zdravilo ne deluje pri vseh,
- individualni odzivi na zdravljenje so lahko zelo različni,
- pričakovano je zmanjšanje telesne mase več kot 2 kg v prvem mesecu terapije, po 2–6 mesecih pa zmanjšanje za okrog 5 % in nato vzdrževanje te telesne mase.

Ko je dosežen največji terapevtski učinek, je dosežen plato in se nadaljnje zniževanje telesne mase ustavi, to ne pomeni, da je zdravilo »prenehalo« delovati; po prekinitvi zdra-

vljenja z zdravili lahko pričakujemo ponovno pridobitev telesne mase (10).

3.3 SPREMLJANJE BOLNIKA PO UVEDBI ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

Po uvedbi zdravljenja je priporočeno vsakih 6 tednov spremljati telesno maso, krvni tlak in frekvenco srca. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je treba spremljati vrednosti krvnega sladkorja, saj se lahko (predvsem ob terapiji z inzulinom in sekretagogi) poveča tveganje za hipoglikemijo, še posebej pri terapiji z agonisti GLP-1, ki že sami po sebi nižajo vrednosti krvnega sladkorja, pa tudi pri ostalih zdravilih, ker zmanjšanje telesne mase vpliva na potrebne odmerke za doseganje ustrezne glikemije. Pri bolnikih z dobro urejeno sladkorno boleznijo je v prvih štirih tednih zdravljenja debelosti z zdravili smiselno znižati odmerke sekretagogov in jih nato po potrebi prilagajati. Prav tako spremljamo morebiten pojav neželeni učinkov, in sicer usmerjeno glede na uporabljeno zdravilno učinkovino (10).

3.4 IZBIRA ZDRAVILA

Ob izbiri optimalnega zdravila za zdravljenje debelosti pri posameznem bolniku upoštevamo razlike v učinkovitosti, neželenih učinkih, kontraindikacijah, klinično pomembnih interakcijah, opozorilih in previdnostnih ukrepih, stroškovni vidik zdravljenja ter sočasne bolezni in želje bolnika. Tako zagotovimo individualiziran pristop k zdravljenju debelosti z zdravili. Prednostne razvrstitve zdravil, ki bi veljala za vse bolnike, trenutno ni mogoče znanstveno utemeljiti (9, 10). Zaradi velikega povpraševanja so trenutno tudi težave v dostopnosti nekaterih zdravil, prav tako zaenkrat nobeno od teh zdravil ni razvrščeno na listo ZZZS in tako bolniki visoke stroške ob potrebnem dolgotrajnem zdravljenju nosijo sami.

4 ZDRAVILA ZA ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

Glede na mesto delovanja delimo zdravila za zdravljenje debelosti na centralno in periferno delujoča; glede na princip delovanja pa na zdravila, ki zmanjšujejo apetit (povečajo občutek sitosti ali zavirajo lakoto), povečajo porabo energije

(z vplivom na katabolizem) ali vplivajo na adipogenezu (3, 7, 8).

Centralno delujoča zdravila za zdravljenje debelosti so neposredni zaviralci lakote ali spodbujevalci sitosti in vplivajo na izločanje noradrenergičnih, dopaminergičnih in serotoninskih nevrotansmitorjev. Delimo jih na spodbujevalce amfetaminskega tipa in neamfetaminske zaviralce lakote oz. spodbujevalce sitosti.

Spodbujevalci amfetaminskega tipa (fentermin, fendimetrazin, benzfetamin, dietilpropion) predstavljajo večino centralno delujočih zdravil. Po kemijski sestavi, mehanizmu delovanja in učinkih so podobni amfetaminu. V Evropski uniji zdravljenje z amfetaminu podobnimi spodbujevalci ni odobreno – bodisi so bili umaknjeni s tržišča ali pa so bile vloge za pridobitev dovoljenja za promet zavrnjene zaradi nesprejemljivih neželenih učinkov (povišan krvni tlak, nespečnost, nemir, tahikardija, tremor, povišan tlak v pljučnih arterijah). V to skupino spada tudi sibutramin, ki je bil zaradi varnostnih razlogov prav tako odpoklican s tržišča (3, 7). Med **neamfetaminske zaviralce lakote oz. spodbujevalce sitosti** spadajo lorkaserin, topirammat in kombinacija naltrekson/bupropion. Lorkaserina EMA ni odobrila, v ZDA pa so ga v začetku leta 2020 odpoklicali zaradi možnega povečanja tveganja za kolorektalni, pljučni in rak trebušne slinavke. Topirammat (natančen mehanizem delovanja ni v celoti pojasnjen) v ZDA uporabljajo v kombinaciji s fenterminom, medtem ko v EU navedena kombinacija ni odobrena zaradi pomislekov glede dolgoročnih učinkov fentermina na srce, pa tudi zaradi depresije, tesnobe in kognitivnih motenj, povezanih s topiramatom. V EU se tako iz te skupine uporablja samo kombinacija naltrekson/bupropion.

Periferno delujoča zdravila za zdravljenje debelosti nimajo neposrednega učinka na centre za lakoto in sitost v hipotalamusu. Iz te skupine imajo v EU dovoljenje za promet orlistat, liraglutid in semaglutid (7, 9).

V nadaljevanju so podrobneje opisane zdravilne učinkovine, ki so za zdravljenje debelosti odobrene v EU (preglednica 1). Na podlagi parametrov raziskav je zdravilne učinkovine med seboj težko primerjati, saj večinoma ni večjih kliničnih raziskav, ki bi bile zasnovane za neposredno primerjavo. Obstoječe raziskave so bile izvedene v različnih populacijah, ukrepi za spremembo življenjskega sloga pa so bili različno intenzivni.

4.1 ORLISTAT

Orlistat je močan zaviralec lipaz s specifičnim in dolgotrajnim delovanjem. Terapevtski učinek v prebavilih temelji na

nastanku kovalentne vezi z aktivnim serinskim mestom želodčnih in pankreasnih lipaz – s tem se encimi inaktivirajo in tako ne hidrolizirajo trigliceridov, kar prepreči njihovo absorpcijo. Če prehrana vsebuje 30 % maščob, orlistat povzroči od odmerka odvisno povečano izločanje maščob z blatom, kar inhibira absorpcijo okrog 25–30 % kalorij, ki bi jih sicer zaužili kot maščobo. Ker se iz prebavil absorbira le majhna količina orlistata, velja kot zelo varno zdravilo za zdravljenje debelosti; prav tako je varnostni profil potrjen v dolgotrajnih raziskavah (9, 10).

Indiciran je za zdravljenje debelosti ob hkratni nizkokalorični dieti z zmanjšanim vnosom maščob pri bolnikih z ITM > 30 kg/m² ali ≥ 28 kg/m² in hkratnimi ogrožajočimi dejavniki. Če se telesna masa po 12 tednih ne zmanjša za vsaj 5 %, zdravljenje z orlistatom ukinemo (9, 10).

Zdravljenje z orlistatom izboljša mnoge parametre, povezane s presnovnimi in srčno-žilnimi boleznimi, kot so odpornost proti insulinu, raven glukoze na tešče, raven holesterola LDL ter sistolični in diastolični krvni tlak. Najpogostejši neželeni učinki so gastrointestinalni (oljnato ali mastno blato, vetrovi, bolečine v trebuhu) in so odvisni od količine sočasno zaužitih maščob. Večina neželenih učinkov je blagih do zmernih in se pojavijo v zgodnjem obdobju zdravljenja pri visokem deležu bolnikov (v prvem letu je vsaj en neželen učinek prisoten pri 91 % bolnikov). Ob terapiji z orlistatom je zmanjšana absorpcija v maščobah topnih vitaminov, zato se priporoča njihovo nadomeščanje. Povečano je tveganje za nastanek oksalatnih ledvičnih kamnov. Zaradi vpliva orlistata na absorpcijo vitamina K je ob sočasni terapiji lahko potreben nižji odmerek varfarina. Orlistat vpliva še na absorpcijo ciklosporina (sočasno zdravljenje ni priporočljivo). Kontraindiciran je v nosečnosti, pri bolnikih s kronično malabsorpcijo, pri holestazi in pri bolnikih z oksalatnimi ledvičnimi kamni v anamnezi (9, 10).

4.2 NALTREKSON/BUPROPION

Kombinacija naltrekson/bupropion učinkuje kot zaviralec apetita s centralnim delovanjem. Mehanizem nevrokemičnih učinkov ni povsem pojasnjen. Naltrekson je μ -opioidni antagonist (uporablja se za zdravljenje odvisnosti od alkohola in opioidov), bupropion je šibek zaviralec ponovnega privzema dopamina in noradrenalina (uporablja se za zdravljenje depresije in odvajanje od kajenja). Obe zdravilni učinkovini vplivata na dva glavna predela v možganih, in sicer na arkuatno jedro hipotalamusa in mezolimbicni dopaminergični sistem za nagrajevanje. Bupropion stimulira aktivnost celic POMC, ta učinek pa omejuje preko μ -opioidnega receptorja posredovana avtoinhibicija celic POMC z β -en-



Preglednica 1: Odmerjanje, mehanizem delovanja, kontraindikacije, neželeni učinki in uporaba ob prisotnosti spremljajočih bolezni ali stanj za zdravila za zdravljenje debelosti, ki so odobrena v EU (9, 10, 14–17).

Table 1: Dosage, mechanism of action, contraindications, side effects, and use in the presence of concomitant diseases or conditions for medications approved for the treatment of obesity in the EU (9, 10, 14–17).

ZDRAVILNA UČINKOVINA	Orlistat	Naltrekson/bupropion	Liraglutid	Semaglutid
ODMERJANJE	3 × 60 mg 3 × 120 mg	začetni odmerek: 1 × 8 mg/90 mg vzdrževalni: 2 × 16 mg/180 mg (4-tedensko obdobje stopnjevanja odmerka)	subkutana aplikacija začetni odmerek: 0,6 mg/dan končni odmerek: 3,0 mg/dan (dvig odmerka v tedenskih korakih po 0,6 mg)	subkutana aplikacija začetni odmerek: 0,25 mg/teden končni odmerek: 2,4 mg/teden (odmerek povečujemo v 4-tedenskih intervalih: 0,25 → 0,5 → 1 → 1,7 → 2,4 mg)
MEHANIZEM DELOVANJA	zaviralec lipaz	naltrekson – opioidni antagonist; bupropion – zaviralec ponovnega privzema dopamina in noradrenalina	analog glukagonu podobnega peptida 1	
KONTRAINDIKACIJE	kronični malabsorpcijski sindrom, holestaza	nenadzorovana hipertenzija, epilepsija, tumor CŽS, akutna odtegnitev (alkohol, BZD, opiat), bipolarna motnja, druga zdravila z istimi zdravilnimi učinkovinami, bulimija, anoreksija, zaviralci MAO, huda jetrna okvara, končna odpoved ledvic	medularni karcinom ščitnice, sindrom multiple endokrine neoplazije tipa 2, semaglutid – spremljanje pri bolnikih z diabetično retinopatijo	
NAJPOGOSTEJŠI NEŽELENI UČINKI	krči, napenjanje, vetrovi, oljnat izcedek, mastno blato	slabost, zaprtje, glavobol, bruhanje, vrtoglavica, nespečnost, suha usta	slabost, bruhanje, diareja, zaprtje, hipoglikemija	
SOČASNE BOLEZNI				
Preprečevanje SB2	✓	pomanjkanje podatkov	✓	✓
Prisotnost SB2	✓	✓	✓	✓
Arterijska hipertenzija	✓	previdnost	✓	✓
Koronarna bolezen	✓	previdnost	previdnost	previdnost
Aritmija	✓	previdnost	previdnost	previdnost
Srčno popuščanje	pomanjkanje podatkov	pomanjkanje podatkov	pomanjkanje podatkov	pomanjkanje podatkov

Kronična ledvična bolezen	oGF 30–45 mL/min	✓	prilagojeno odmerjanje	✓	✓
	oGF < 30 mL/min	previdnost	ni priporočljivo	previdnost	previdnost
Nefrolitiza		ne pri oksalatnih ledvičnih kamnih	✓	✓	✓
Jetrna okvara	Child-Pugh A in B	previdnost	previdnost	previdnost	previdnost
	Child-Pugh C	ni priporočljivo	ni priporočljivo	ni priporočljivo	ni priporočljivo
Depresija		✓	previdnost	✓	✓
Anksioznost		✓	✓	✓	✓
Glavkom		✓	ni priporočljivo	✓	✓
Konvulzije		✓	ni priporočljivo	✓	✓
Pankreatitis		✓	✓	ni priporočljivo	ni priporočljivo
Alkoholizem		✓	ni priporočljivo	previdnost	previdnost

SB2 – sladkorna bolezen tipa 2, oGF – ocena glomerulne filtracije, CZS – centralni živčni sistem, BZD – benzodiazepini, MAO – monoamin oksidaza

dorfinom. Ko naltrekson zasede opioidni receptor μ , se aktivnost celic POMC dodatno poveča. Posledice navedenega mehanizma so zmanjšan vnos hrane, povečana poraba energije in izguba telesne mase. Poleg tega naltrekson in bupropion delujeta še neposredno v sistemu nagrajevanja (18).

Zdravilo je indicirano kot dodatek k dieti z zmanjšano vsebnostjo kalorij in povečani telesni dejavnosti pri odraslih bolnikih z izhodiščnim ITM ≥ 30 kg/m² ali ≥ 27 kg/m² z vsaj enim spremljajočim dejavnikom tveganja. Zdravljenje je treba po 16 tednih prekiniti, če bolnik ni izgubil vsaj 5 % telesne mase. Od neželenih učinkov se najpogosteje pojavljajo slabost, glavobol, zaprtje, omotica, bruhanje in suha usta. Naltrekson/bupropion je podobno učinkovit kot orlistat, a ima več kontraindikacij in neželenih učinkov, nekaj nejasnosti in nasprotujočih si podatkov je tudi pri kardiovaskularni varnosti (19). Kontraindiciran je v nosečnosti, pri nenadzorovani arterijski hipertenziji (kombinacija viša krvni tlak in frekvenca srca), epilepsiji (bupropion niža prag za epileptične napade), jetrni okvari, motnjah hranjenja, ob sočasni terapiji z zaviralci MAO in pri kronični terapiji z opiodi (9, 10). Ker je bupropion močan zaviralec CYP2D6, lahko vstopa v številne interakcije z drugimi zdravili.

4.3 LIRAGLUTID IN SEMAGLUTID

Liraglutid je humani analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1). Veže se na receptor za GLP-1 (GLP-1R) in ga aktivira. Uporablja se tudi za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2. GLP-1 je fiziološki regulator apetita in vnosa hrane, vendar pa natančen mehanizem njegovega delovanja ni v celoti znan. Liraglutid je indiciran ob dieti z zmanjšanim vnosom kalorij in povečani telesni aktivnosti pri odraslih bolnikih z začetnim ITM ≥ 30 kg/m² ali ≥ 27 kg/m² ob vsaj eni sočasni, z debelostjo povezani boleznimi. Če bolniki po 12 tednih terapije z odmerkom 3 mg/dan niso izgubili vsaj 5 % začetne telesne mase, zdravljenje prekinemo. Najpogostejši neželeni učinki so slabost, diareja, bruhanje, nizke vrednosti krvnega sladkorja in anoreksija. Po podatkih iz raziskav je zdravljenje z liraglutidom privedlo do večjega nadzora glikemije, krvnega tlaka, ravnih lipidov in boljše kakovosti življenja. Dokončnih podatkov o kardiovaskularnih izidih pri zdravljenju bolnikov brez sladkorne bolezni trenutno še ni. Kontraindiciran je v nosečnosti, pri bolnikih s pankreatitisom v anamnezi, medularnem karcinomu ščitnice (osebna ali družinska anamneza) in pri sindromu multiple endokrine neoplazije tipa 2. Ob sočasnem zdravljenju

sladkorne bolezni z inzulinom ali sekretagogi je treba natančneje spremljati vrednosti krvnega sladkorja (9, 10).

Humani analog GLP-1 **semaglutid** se že nekaj let uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, od leta 2021 pa je (za enkrat le farmacevtska oblika za subkutano aplikacijo) odobren tudi za zdravljenje debelosti (FDA 2021, EMA 2022). Med neželenimi učinki so najpogosteje zabeleženi slabost, bruhanje in diareja. Zadnji objavljeni farmakovigilančni podatki baze FDA kažejo na povečano tveganje za holecistitis (glavni razlogi za to so hujšanje, zaviranje holecistokinina in zmanjšano praznjenje žolčnika), zato je pri uvedbi potrebna natančna anamneza. Rezultati kliničnih raziskav kažejo na povečano tveganje za pankreatitis, zato jih bolnikom z večjim tveganjem za akutni pankreatitis odsvetujemo. Absolutna kontraindikacija sta medularni karcinom ščitnice (osebna ali družinska anamneza) in sindrom multiple endokrine neoplazije tipa 2. Kardiovaskularni izidi pri zdravljenju debelosti za bolnike brez sladkorne bolezni so še v fazi preučevanja. Ob sočasnem zdravljenju sladkorne bolezni z inzulinom ali sekretagogi je treba natančneje spremljati vrednosti krvnega sladkorja. Opisani so redki primeri angioedema in anafilaksije ob terapiji s semaglutidom. Pri bolnikih z diabetično retinopatijo je potrebno spremljanje glede morebitnih zapletov (9,10). Odgovor na vprašanje, ali je poslabšanje diabetične retinopatije povezano s samo učinkovino ali pa s hitrim znižanjem ravni glukoze, pričakujemo v rezultatih raziskave FOCUS (20). Do rezultatov raziskave je potrebna previdnost pri pacientih z diabetično retinopatijo; pred začetkom zdravljenja opravimo fundoskopijo, obstoječo retinopatijo zdravimo, zmanjšamo bazalno inzulinsko terapijo in/ali prekinemo zdravljenje s sulfonilsečninami (21).

Trenutno je v teku farmakovigilančni pregled zdravil iz skupine analogov receptorjev GLP-1, ki bo predvidoma zaključen novembra 2023. Odbor agencije EMA za varnost zdravil PRAC pregleduje podatke o tveganju za samomorilne misli in misli na samopoškodovanje. Pregled je sprožila islandska agencija za zdravila, pristojni organi pa so do sedaj skupaj prejeli 150 poročil o možnih primerih samopoškodb in samomorilnih misli, za katere sedaj poteka ocena (22).

V zadnjem času je precej aktualna tematika uporabe teh zdravil izven odobrenih indikacij. Zdravila, ki so trenutno dobavljiva pri nas, so odobrena za zdravljenje sladkorne bolezni, tudi priporočeni odmerki so glede na indikacije različni (liraglutid za zdravljenje sladkorne bolezni 0,6–1,8 mg/dan, za zdravljenje debelosti 0,6–3 mg/dan; semaglutid za zdravljenje sladkorne bolezni 0,25–2 mg/teden, za zdravljenje debelosti 0,25–2,4 mg/teden). Trenutno so pri nas ta zdra-

vila dostopna samoplačniško (izven odobrenih indikacij, predpisana na beli recept, pretežno v samoplačniških ambulantah). Zaradi pomanjkanja zdravil je povpraševanje po izdaji na tuje recepte, vse to pa še zmanjšuje dostopnost do zdravila, kar je še posebej problematično, ko gre za bolnike, ki se s temi zdravili zdravijo v sklopu sladkorne bolezni.

5 MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA V PRIHODNOSTI

V novejši raziskavi so ocenjevali učinkovitost in varnost zdravljenja debelosti s peroralnim semaglutidom (v odmerku 50 mg dnevno) v primerjavi s placebom, pri čemer je terapija s semaglutidom izkazovala statistično pomembno zmanjšanje telesne mase (23). Predvideva se, da bo še letos vložena vloga za registracijo zdravila.

Tirzepatid je trenutno odobren za zdravljenje sladkorne bolezni. Gre za zdravilno učinkovino z dvojnim delovanjem – agonist receptorjev GLP-1 in GIP. Najpogostejši neželeni učinki v raziskavah so bili slabost, diareja, zaprtje (pogostejši pri višjih odmerkih). Predvideva se, da bo v ZDA za zdravljenje debelosti odobren do konca leta 2023 (10).

Glede na kompleksnost uravnavanja telesne mase so možne tudi številne druge farmakoterapevtske tarče: poliaagonisti inkretinskega sistema, mimetiki amilina, analogi leptina, antagonisti grelina in neuropeptida Y, antagonisti receptorjev za kanabinoide ... (8).

6 SKLEP

Farmakološko zdravljenje debelosti temelji na uporabi zdravil, ki vplivajo na različne aspekte uravnavanja telesne mase. Zdravila za zdravljenje debelosti zapolnjujejo vrzel med nefarmakološkimi ukrepi in bariatrično kirurgijo. Pri zdravljenju je potreben individualiziran pristop, ob tem upoštevamo razlike v učinkovitosti, neželenih učinkih, opozorilih in previdnostnih ukrepih, pa tudi prisotnost zapletov, povezanih s preveliko telesno maso, ter druge podatke o zdravstvenem stanju bolnika. S sodobno in strukturirano obravnavo debelosti bi lahko v prihodnosti spremenili obravnavo in izide številnih kroničnih bolezni.

7 LITERATURA

1. Greenway FL. Physiological adaptations to weight loss and factors favouring weight regain. *Int J Obes*. 2015 Aug;39(8):1188–96.
2. NIJZ. Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2020 [Internet]. Available from: https://nijz.si/wp-content/uploads/2022/03/zdravstveni_statisticni_letopis_2020.pdf
3. Sever U, Kotnik P. Novejše možnosti zdravljenja debelosti = Novel possibilities for the treatment of obesity. *Slovenska pediatrija : revija Združenja pediatrov Slovenije in Združenja specialistov šolske in visokošolske medicine Slovenije*. 2017;24(2):82–9.
4. Chaptini L, Peikin S. *Physiology of Weight Regulation. Practical Gastroenterology and Hepatology Board Review Toolkit* [Internet]. Oxford, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2016 [cited 2023 May 25]. p. 1–4. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/9781119127437.ch102>
5. Parmar RM, Can AS. *Physiology, Appetite And Weight Regulation. StatPearls* [Internet]. StatPearls Publishing; 2023 [cited 2023 May 25]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574539/>
6. Lunder M. Uravnavanje telesne mase. *Farmacevtski vestnik*. 2010;61(2):95–100.
7. Vozel D, Uršič B, Lipnik-Štangel M. Farmakološko zdravljenje debelosti = Pharmacological treatment in obesity. *Miti in resnice o dietah*. 2019;58(suppl. 1):33–41.
8. 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.
9. Janež A, Epšek M, Klen J, Kunst G, Marušič D, Rotar-Pavlič D, et al. *Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili*. Ljubljana: Slovensko osteološko društvo; 2022.
10. Perreault L. Obesity in adults: Drug therapy. In: *UpToDate* [Internet]. 2023. Available from: https://www.uptodate.com/contents/obesity-in-adults-drug-therapy?search=obesity%20drug%20therapy&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
11. Rosenbaum M, Hirsch J, Gallagher DA, Leibel RL. Long-term persistence of adaptive thermogenesis in subjects who have maintained a reduced body weight. *Am J Clin Nutr*. 2008 Oct;88(4):906–12.
12. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1597–604.
13. Sentočnik TJ. Debelost - kaj je in kako jo zdravimo. *Na stičiščih psihiatrije in interne medicine*. 2001;179–85.
14. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Xenical® [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information_sl.pdf
15. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mysimba® [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mysimba-epar-product-information_sl.pdf
16. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Saxenda® [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/saxenda-epar-product-information_sl.pdf
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Wegovy® [Internet]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_sl.pdf
18. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: An investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological Research*. 2014 Jun;84:1–11.
19. Sposito AC, Bonilha I, Luchiaro B, Benchimol A, Hohl A, Moura F, et al. Cardiovascular safety of naltrexone and bupropion therapy: Systematic review and meta-analyses. *Obesity Reviews* [Internet]. 2021 Jun [cited 2023 Jun 2];22(6). Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/obr.13224>
20. Novo Nordisk A/S. Long-term Effects of Semaglutide on Diabetic Retinopathy in Subjects With Type 2 Diabetes [Internet]. *clinicaltrials.gov*; 2023 Jul [cited 2023 Aug 4]. Report No.: NCT03811561. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03811561>
21. Cigrovski Berkovic M, Strollo F. Semaglutide-eye-catching results. *World J Diabetes*. 2023 Apr 15;14(4):424–34.
22. Pregled zdravil iz skupine analogov receptorjev GLP-1 – JAZMP [Internet]. [cited 2023 Aug 6]. Available from: <https://www.jazmp.si/2023/07/14/pregled-zdravil-iz-skupine-analogov-receptorjev-glp-1/>
23. Knop FK, Aroda VR, Do Vale RD, Holst-Hansen T, Laursen PN, Rosenstock J, et al. Oral semaglutide 50 mg taken once per day in adults with overweight or obesity (OASIS 1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet*. 2023 Jun;S0140673623011856.



VPLIV ZDRAVIL NA PRIDOBIVANJE TELESNE MASE

EFFECT OF DRUGS ON WEIGHT GAIN

AVTORICA / AUTHOR:

mag. Nina Pisk, mag. farm., spec.

*JZ Gorenjske lekarnе,
Gospodsvetska ulica 12, Kranj*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: nina.pisk@gorenjske-lekarnе.si

1 UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija je že leta 1997 debelost uvrstila med bolezni. Je eden največjih zdravstvenih problemov, zlasti v razvitih državah (1). Na razvoj prekomerne telesne mase vpliva več dejavnikov. V zadnjih 30 letih je porast debelosti predvsem posledica kulturnih in okoljskih vplivov (1). Pri tem je pomembno zavedanje, da je pridobivanje telesne mase tudi pogost neželeni učinek številnih zdravil. To lahko vodi do slabšega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili. Po drugi strani lahko porast telesne mase vpliva na razvoj presnovnih in srčno-žilnih bolezni (2–5).

POVZETEK

Pridobivanje telesne mase je neželeni učinek številnih zdravil, kot na primer antipsihotikov, antidepresivov, antiepileptikov, antidiabetikov, antihipertenzivov, glukokortikoidov, protivirusnih zdravil. To lahko vodi do slabšega sodelovanja bolnikov pri zdravljenju z zdravili. Porast telesne mase lahko posledično vpliva na razvoj presnovnih in srčno-žilnih bolezni. Zdravstveni delavci moramo bolnike in/ali njihove svojce informirati o možnosti porasta telesne mase zaradi uporabe zdravil, izpostaviti pomen zdravega načina življenja oziroma, če je možno in potrebno, predlagati zamenjavo zdravila. Farmakogenomika ima lahko pomembno vlogo pri ocenjevanju in odpravljanju vzročnosti med jemanjem določenega zdravila in njegovim neželenim učinkom na pridobivanje telesne mase.

KLJUČNE BESEDE:

alternativno zdravilo, neželeni učinki, porast telesne mase, zdravila

ABSTRACT

Weight gain is a side effect of many drugs. It is most often expressed with antipsychotics, antidepressants, antiepileptics, antidiabetics, antihypertensives, glucocorticoids, antiretroviral drugs. This can lead in medication nonadherence in patients. Weight gain can increase incidence of the metabolic and cardiovascular diseases. Healthcare workers should inform patients and/or also their relatives about the possibility of weight gain, the importance of healthy lifestyle, or if it is possible suggest switching to another drug. Pharmacogenomics can play an important role in the evaluation and elimination of causality between taking a particular drug and its adverse effect on weight gain.

KEY WORDS:

alternative drug, adverse effects, drugs, weight gain

2 OCENJEVANJE VPLIVA ZDRAVIL NA PRIDOBIVANJE TELESNE MASE

2.1 VPLIV RAZLIČNIH DEJAVNIKOV

Vpliv zdravila na pridobivanje telesne mase je odvisen od številnih dejavnikov, ki jih je treba upoštevati pri ocenjevanju

pomena tega neželenega učinka in so navedeni v nadaljevanju. Kljub temu so razpoložljivi podatki v literaturi lahko uporabni za klinično prakso in izbor zdravila pri posameznem bolniku (3).

Pri dejavnikih je na primer potrebno upoštevati, kdaj je bila izvedena raziskava, ki je ocenjevala vpliv zdravila na pridobivanje telesne mase. Tudi demografski podatki o vključenih v raziskavo, na primer starost, spol, izhodiščni indeks telesne mase (ITM) so lahko pomembni dejavniki, ki vplivajo na spremembo telesne mase zaradi zdravil (3). Pridobivanje telesne mase se je na primer pri zdravljenju z litijem bolj pogosto izrazilo pri bolnikih z debelostjo kot pri osebah z normalno telesno maso (6,1 kg pri debelih napram 1,1 kg pri osebah z normalno telesno maso) in pri mlajših bolnikih (3). Nekatere raziskave imajo majhno število vključenih bolnikov (na primer manj kot 10 oseb) in jih zato težje upoštevamo pri splošni populaciji, ki je lahko tudi bolj heterogena. Upoštevati je treba tudi trajanje zdravljenja, odmerek zdravila, sočasno uporabo drugih zdravil, dodatni učinek sprememb življenjskega sloga, na primer glede vnosa prehrane z veliko energijsko gostoto, velikosti porcij ... (3). V eni od raziskav so ugotovili, da pri olanzapinu nastopi plato glede pridobivanja telesne mase okoli devetega meseca od začetka zdravljenja. Druga raziskava navaja, da je telesna masa pri klopazinu naraščala tudi še po 46 mesecih od uvedbe zdravila (3). Krajše zdravljenje s peroralnimi glukokortikoidi povzroči manjše povečanje vnosa energije in ne vpliva na porast telesne mase, njihova dolgotrajna uporaba (≥ 3 mesece pri kroničnih vnetnih boleznih, kot so astma, kronična obstruktivna pljučna bolezen, kronična vnetna črevesna bolezen, revmatska obolenja, kronična vnetna obolenja kože in sklepov ...) pa lahko vodi v klinično pomembno pridobivanje telesne mase. V pregledu raziskav niso dokazali vpliva odmerka peroralnega glukokortikoida na energetski vnos, večji apetit, telesno maso in sestavo telesa glede maščobne faze (6). Vpliv na porast telesne mase je izrazitejši pri dolgotrajnem zdravljenju s paroksetinom (3). Pri zdravljenju z atipičnimi antipsihotiki, litijem in glukokortikoidi se porast telesne mase bolj izrazito pokaže pri ženskah (3). Informacije o vplivu zdravila na telesno maso so včasih tudi nasprotujoče. Kot primer literatura navaja vpliv estrogenov in progesterogenov na ITM v menopavzi (3).

2.2 VPLIV GENETSKIH ZNAČILNOSTI BOLNIKA

Farmakogenomika ima lahko pomembno vlogo pri ocenjevanju in odpravljanju vzročnosti med jemanjem določene

zdravila in njegovim neželenim učinkom. Farmakogenomika tako lahko pomaga tudi pri obvladovanju debelosti z zmanjšanjem neželenega učinka zdravil na pridobivanje telesne mase. To bi lahko v prihodnje predstavljalo dobro orodje za preprečevanje pridobivanja telesne mase in razvoj debelosti, še posebej pri bolnikih, ki imajo že ob uvedbi zdravljenja prekomerno telesno maso. Zdravnik bo lahko odmerek ali celo izbiro zdravila prilagodil genetskim značilnostim bolnika (7, 8).

V retrospektivni farmakogenomski raziskavi so ocenjevali vpliv neželenega učinka selektivnih zaviralcev ponovnega privzema serotonina na pridobivanje telesne mase po začetku zdravljenja. Ocenjevali so povezavo med fenotipom presnavljanja preko citokromov P450 (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6) in porastom telesne mase 6 mesecev po začetku zdravljenja. Prikazali so, da genotip CYP2C19 lahko razloži vpliv na pridobivanje telesne mase pri zdravljenju s citalopramom. Počasni presnavljalci preko encima CYP2C19 so pridobili statistično več telesne mase kot normalni ali hitri presnavljalci. Pri zdravljenju s paroksetinom, sertralinom ali fluoksetinom niso našli statistično značilne povezave s fenotipom presnavljanja (8).

3 ZDRAVILA Z ZNANIM VPLIVOM NA PORAST TELESNE MASE IN MOŽNE ZAMENJAVE

Pridobivanje telesne mase je pogost neželeni učinek številnih zdravilnih učinkovin in celo terapevtskih skupin zdravil, kar predstavlja tudi preglednica 1 (2–5). Največkrat se izrazi pri antipsihotikih, antidepresivih, antiepileptikih, antidiabetikih, antihipertenzivih, kortikosteroidih in protivirusnih zdravilih za zdravljenje bolezni HIV (2–5). Znotraj terapevtske skupine so včasih ugotovljene razlike med zdravilnimi učinkovinami, kar lahko upoštevamo pri iskanju možnosti za zamenjavo zdravila (2–5). Pomembno je poznavanje mehanizma vpliva zdravila na porast telesne mase (3). O tem je več predstavljeno tudi v poglavju 4.

4 PRISTOPI K ZMANJŠEVANJU VPLIVA ZDRAVIL NA PORAST TELESNE MASE

Zdravstveni delavci moramo bolnike in/ali njihove svojce informirati o možnosti porasta telesne mase ob zdravljenju

Preglednica 1: Skupine zdravil s primeri zdravilnih učinkovin z znanim vplivom na porast telesne mase, razlike med zdravilnimi učinkovinami znotraj terapevtske skupine, mehanizem vpliva in možne zamenjave (2–5).

Table 1: Group of drugs with known effect on weight gain, differences between active substances within the group, mechanism and possible substitutions (2–5).

Terapevtska skupina	Primeri zdravilnih učinkovin	Mehanizem vpliva	Možne zamenjave
ZDRAVILA ZA BOLEZNI PRESNOVE IN PREBAVIL			
ANTIDIABETIKI			
Inzulini	inzulin	anabolni učinek	- metformin - analogi glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1): liraglutid, eksenatid, dulaglutid, semaglutid
Tiazolidindioni	pioglitazon	znižajo nivo leptina, povečajo apetit	- zaviralci dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4): sitagliptin*, linagliptin - zaviralci natrij-glukoznih soprenašalcev 2 (zaviralci SGLT-2): kanagliflozin, dapagliflozin, empagliflozin
Sulfonilsečnine	glipizid glimepirid	povečajo izločanje inzulina	- akarboza
HORMONSKA ZDRAVILA			
Sistemiški glukokortikoidi	prednizolon	vpliv na metabolizem povečajo apetit	nesteroidni antirevmatiki (če ustrežna indikacija)
Hormonska nadomestna terapija*/kontraceptivi	estrogeni progestogeni	povečajo nabiranje maščobe okrog pasu	barierne metode maternični vložki
ZDRAVILA Z DELOVANJEM NA ŽIVČEVJE			
ANTIDEPRESIVI (AD)			
Triciklični AD	amitriptilin	vpliv na povečan apetit z zaviranjem histaminskih receptorjev H1	bupropion agomelatin escitalopram
Selektivni zaviralci ponovnega privzema serotonina (SSRI)	paroksetin fluvoksamin* citalopram*	vpliv na povečan apetit z zaviranjem serotoninskih receptorjev 5-HT2C	fluoksetin sertralin* vortioksetin
	mirtazapin	vpliv na povečan apetit z zaviranjem serotoninskih receptorjev 5-HT2C in histaminskih receptorjev H1	trazodon duloksetin* venlafaksin* Izbor glede na značilnosti depresije.
ANTIPSIHOTIKI IN STABILIZATORJI RAZPOLOŽENJA			
	haloperidol klozapin klorpromazin risperidon olanzapin kvetiapin	nastop metabolnega sindroma preko različnih mehanizmov	ziprazidon aripiprazol

	litij	vpliv na metabolizem ogljikovih hidratov in maščob, polidipsija, zadrževanje natrija	Odvisno od indikacije.
ANTIPILEPTIKI			
	valprojska kislina gabapentin karbamazepin	vpliv na hormone za regulacijo lakote	lamotrigin topiramata zonisamid
ZDRAVILA ZA BOLEZNI SRCA IN OŽILJA			
Zaviralci adrenergičnih receptorjev beta	propranolol metoprolol atenolol	zmanjšajo sposobnost za fizično aktivnost, povzročajo utrujenost, zmanjšajo bazalni metabolizem, zmanjšajo lipolizo zaradi adrenergične stimulacije	zaviralci angiotenzinske konvertaze* zaviralci kalcijevih kanalčkov* blokatorji receptorjev za angiotenzin II
	minoksidil	zadrževanje vode in natrija v telesu	
RAZNO			
Antihistaminiki	difenhidramin feksofenadin loratadin	vpliv na povečan apetit z zaviranjem histaminskih receptorjev H1	lokalne farmacevtske oblike antihistaminikov
Protivirusna zdravila	zaviralci proteaz	razvoj metabolnega sindroma, lipohipertrofija	

* Informacije o vplivu na telesno maso so nasprotujoče ali pa so opaženi vplivi tako na pridobivanje kot na zmanjšanje telesne mase.

z zdravili, izpostaviti pomen zdravega načina življenja oziroma, če je možno in potrebno, predlagati zdravniku zamenjavo zdravila (2–5). Praviloma je poznan tudi mehanizem, ki vpliva na porast telesne mase (2–4).

4.1 PREVENTIVNO DELOVANJE PRED UVEDBO ZDRAVLJENJA Z ZDRAVILOM

Ob upoštevanju, da lahko številna zdravila vplivajo na pridobivanje telesne mase, povečajo tveganje za razvoj presnovnih, srčno-žilnih in drugih bolezni ter vplivajo na sodelovanje bolnika pri zdravljenju z zdravili, je pomembno ta neželeni učinek upoštevati že pri izboru zdravljenja ter se o njem pogovoriti z bolnikom.

Pri zdravljenju z valprojsko kislino je bolnike treba opozoriti na tveganje za povečanja telesne mase na začetku zdravljenja ter uporabiti tudi ustrezne ukrepe, da bi to povečanje čim bolj omejili (9).

Zaradi znanega vpliva antipsihotikov na porast telesne mase je potrebno spremljanje telesne mase in metabolnega statusa pri zdravljenju vseh bolnikov, ki jim je uveden antipsi-

hotik, in to ne glede na indikacijo, tudi izven uradnih indikacij (10). Smernice in tudi proizvajalci zdravil z antipsihotiki priporočajo, da je treba določiti telesno maso že ob uvedbi zdravila in jo nato spremljati 4, 8 in 12 tednov po začetku jemanja in nato enkrat na tri mesece (10, 11).

V prihodnje bo farmakogenomika lahko predstavljala dobro orodje za preprečevanje pridobivanja telesne mase in porast debelosti zaradi vpliva zdravil. Pri tem se bo upošteval tudi izhodiščni ITM pri posameznem bolniku (7, 8).

4.2 UKREPANJE IN SPREMLJANJE PRI ZDRAVLJENJU Z ZDRAVILI

Bolnike spodbudimo, da se posvetujejo z zdravnikom ali farmacevtom, če opazijo porast telesne mase ob zdravljenju z zdravili (12).

V primeru, da telesna masa ob uporabi zdravila poraste za več kot dva kilograma na mesec in ob tem ni bilo drugih sprememb v načinu življenja, se najprej svetuje izvajanje nefarmakoloških ukrepov v okviru prilagojenega življenjskega sloga. Ti vključujejo spremembe v prehranskih navadah in povečanje telesne dejavnosti (3, 12). Številne ra-

ziskave namreč dokazujejo, da je pri zdravljenju z zdravili z delovanjem na živčevje, najpogosteje pri antipsihotikah ali antidepresivih, ki vplivajo na pridobivanje telesne mase, možno že s prilagoditvijo življenjskega sloga zmanjšati pridobljene kilograme brez spremembe v terapiji (13, 14). Če nefarmakološki ukrepi niso bili učinkoviti, se pred zamenjavo zdravila predlaga razmislek o znižanju odmerka ali načina vnosa zdravilne učinkovine, če je to mogoče (3). Znano je, da je pridobivanje telesne mase pri atipičnih antipsihotikah odvisno od odmerka in trajanja zdravljenja (3). Glukokortikoidi v obliki inhalacij ali enkratne epiduralne injekcije praviloma ne vplivajo na telesno maso (3).

Ko pridobivanje telesne mase kljub prilagojenemu življenjskemu slogu vztraja, se predlaga izbor druge zdravilne učinkovine. Pri tem naj se zamenja le eno učinkovino naenkrat, da se lahko ustrezno ovrednoti vpliv določene učinkovine na pridobivanje telesne mase (3).

- Dokazano je, da imajo antidepresivi različen vpliv na porast telesne mase. Nekateri povzročajo porast telesne mase, drugi tega vpliva ne izkazujejo. Na porast telesne mase ima lahko vpliv tudi odmerki in čas zdravljenja z antidepresivom. Sertralin naj bi imel manjši vpliv, če zdravljenje traja manj kot eno leto. Trazodon ima manjši vpliv pri odmerkih za zdravljenje nespečnosti. Največji vpliv na porast ITM se je pokazal pri mirtazapinu, amitriptilinu, paroksetinu, pri ostalih antidepresivih so opaženi vplivi tako na pridobivanje kot na zmanjšanje telesne mase (15–17).
- Če je zamenjava zdravila potrebna, naj se pri zamenjavi zdravila upošteva morebitna priporočila za zmanjšanje nastopa odtegnitvenega sindroma ter oceni tveganje za nastop drugih, zlasti resnih neželenih učinkov, ki niso povezani s pridobivanjem telesne mase (3). Bupropion je na primer lahko predlagan kot alternativa antidepresivom, ki povečajo telesno maso, saj je znano, da lahko povzroči zmanjšanje telesne mase, vendar je pri tem potrebno upoštevati povečano tveganje za nastop epileptičnih napadov. Po podatkih iz povzetka temeljnih značilnosti zdravil z bupropionom je pojavnost epileptičnih napadov približno 0,1 % (1/1000), med zelo pogoste neželene učinke pa sodijo glavobol, nespečnost, suha usta, prebavne motnje, vključno s slabostjo, siljenjem na bruhanje in bruhanjem (18).
- Upoštevati je potrebno, da se pri določenih zdravilnih učinkovinah lahko vpliv izrazi bolj na začetku zdravljenja in potem doseže nek plato (3). Ugotovili so, da lahko pri zdravljenju s sulfonilsečninami telesna masa v prvem mesecu poraste tudi do 4 kg in potem doseže plato (3). Tudi pri atenololu, metoprololu in propranololu, kjer med zaviralci beta adrenergičnih receptorjev najpogosteje na-

stopi porast telesne mase, je največji učinek opažen v prvem mesecu, potem ta vpliv ni več tako izrazit (3).

- Možna je tudi uvedba kombinacije zdravil, ki imajo lahko manjši vpliv na porast telesne mase. Taki kombinaciji sta npr. metformin in glibenklamid ter dodatek analogov GLP-1, ki izničijo negativne učinke inzulina (3).
- Smiselno je upoštevati tudi ceno alternativnega zdravila (3). Analogi GLP-1 imajo višjo ceno glede na nekatere druge antidiabetike z značilnim vplivom na porast telesne mase, vendar je pri tem potrebno upoštevati celotne stroške zdravljenja in tudi posledice debelosti na razvoj bolezni (3).

4.3 UVEDBA ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

V primeru, da zamenjava zdravilne učinkovine zaradi želene učinkovitosti zdravljenja, pričakovanih tveganj ob spremembi učinkovine ali visokih stroškov novo predlaganega zdravljenja ni možna, se priporoča uvedbo zdravil, ki so priporočena za zdravljenje debelosti (1, 3). Tudi slovenska strokovna priporočila za zdravljenje debelosti predlagajo uporabo orlistata, liraglutida, semaglutida ali kombinacije naltrekson/bupropin, vendar orlistata ni na slovenskem trgu, druga zdravila pa imajo omejitve predpisovanja (1). V nekaterih primerih se predlaga uvedba metformina (3, 19).

5 SKLEP

Zdravstveni delavci se moramo zavedati možnega vpliva zdravil na porast telesne mase (3). Bolnike in/ali njihove svojce moramo informirati o tem možnem neželenem učinku zdravila, pomenu zdravega načina življenja oz. če je možno in potrebno, predlagati zdravniku zamenjavo zdravila (3).

6 LITERATURA

1. *Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili*. Janež A, Epšek M et al. Ljubljana. Slovensko osteološko društvo, 2022.
2. Domecq JP, Prutsky G et al. *Drugs Commonly Associated With Weight Change: A Systematic Review and Meta-analysis*. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015 Feb; 100(2): 363–370.

3. Wharton S, Raiber L et al. Medications that cause weight gain and alternatives in Canada: a narrative review. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy* 2018; 11: 427-438.
4. Verhaegen, AA, Van Gaal LF Drugs that Affect Body Weight, Body Distribution, and Metabolism - Mechanisms and Possible Therapeutic or Preventive Measures: an Update. *Curr Obes Rep* 10, 2021: 1–13.
5. Anderson LA. Which Drugs cause Weight Gain. www.drugs.com/article/weight-gain.html. Dostop: 3.4.2023.
6. Bronwyn BS, MavDonald-Wicks LK. A systematic review of the effect of oral glucocorticoids on energy intake, appetite, and body weight in humans. *Nutr Res* 2014, Mar; 34 (3): 179-90.
7. Singh S, Maria L et al. Pharmacogenomics of Medication-Induced Weight Gain and Antiobesity Medications. *The Obesity Society*. Volume 29, Issue 2, february 2021: 265-273.
8. Maria L. Ricardo-Silgado, Singh S. et al. Association between CYP metabolizer phenotypes and selective serotonin reuptake inhibitors induced weight gain: a tertrospective cohort study. *BMC Med*. 2022 Jul 26; 20(1): 261.
9. Povzetek temeljnih značilnosti zdravil z valprojsko kislino. www.cbz.si. Dostop: 3.4.2023.
10. Barton BB, Segger F et al. Update on weight-gain caused by antipsychotics: a systematic review and meta-analysis, *Expert Opinion on Drug Safety*, 2020. 19:3, 295-314.
11. Povzetek temeljnih značilnosti zdravil z olanzapinom. www.cbz.si. Dostop: 23.4.2023
12. Kyle T, Kuehl B. Prescription Medications & Weight gain. *What You Need to Know*. www.obesityaction.org. Dostop: 3.4.2023.
13. Alvarez-Jimenez M, Hetrick SE et al. Non-pharmacology management of antipsychotic-induced weight gain: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Br J Psychiatry*, 2008; 193:101-107.
14. Imayama I, Alfano CM et al. Weight and metabolic effects of dietary weight loss and exercise interventions in postmenopausal antidepressant medication users and non-users: a randomized controlled trial. *Prev Med*.2013; 57 (5): 525-532.
15. Side effects od antidepressant medications. www.uptodate.com. Dostop: 19.3.2023.
16. Wang SM, Han C et al. Addressing the Side Effects of Contemporary Antidepressant Drugs: A Comprehensive Review. *Chonnam Med J*. 2018 May; 54(2): 101–112.
17. Arterburn D, Sofer T et al. Long-Term Weight Change after Initiating Second generation Antidepressants. *J Clin Med*. 2016 Apr; 5(4): 48.
18. Povzetek temeljnih značilnosti zdravil z bupropionom. www.cbz.si. Dostop: 23.4.2023.
19. Maayan L, Vakhrusheva J, Correll CU. Effectiveness of medications used to attenuate antipsychotic-related weight gain and metabolic abnormalities: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 2010; 35 (7): 1520-1530.



DEBELOST IN HORMONSKA SPREMEMBE

OBESITY AND HORMONAL CHANGES

AVTORICA / AUTHOR:

izr. prof. Mojca Jensterle Sever, dr. med.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:
E-mail: mojcajensterle@yahoo.com

1 UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija je že leta 1997 debelost uvrstila med bolezni (WHO, 2000). V nedavni presečni raziskavi ACTION-IO, ki je potekala v 11 državah, in je z vprašalniki zbirala odzive približno 14.000 ljudi z debelostjo, je imela kljub jasni deklarativni opredelitvi, da je debelost bolezen, le ena tretjina bolnikov z debelostjo postavljeno diagnozo »debelost«, strokovne obravnave zaradi debelosti ali vsaj pogovora na temo debelosti znotraj zdravstvenega sistema pa je bilo deležnih zgolj 20 % bolnikov (1).

Opredelitev debelosti za kronično bolezen je pomembna, ker omogoča ustrezno obravnavo in zdravljenje bolnikov z debelostjo. Razumevanje večplastnih mehanizmov in znanstvenih dejstev, ki povzročajo ter pojasnjujejo debelost, prispeva k destigmatizaciji oseb z debelostjo, saj omogoča preseganje zaznave debelosti zgolj kot bolezni življenjskega sloga. V razvoj debelosti so vključene zapletene interakcije med genetskimi, epigenetskimi, vedenjskimi, socialnimi in

POVZETEK

Debelost je kronična bolezen, za katero je značilno čezmerno kopičenje maščevja v telesu. Povzročata motnje v telesnih funkcijah in presnovnih procesih. Vodi do številnih hormonskih sprememb, ki so posledica debelosti in ne njen primarni vzrok. Za vzpostavitev ponovnega hormonskega ravnovesja je ključna redukcija telesne mase. Učinek zdravljenja hormonskih sprememb, ki so posledica debelosti, na hujšanje, je skromen. Ob debelosti so lahko hkrati prisotne tudi endokrinološke bolezni, ki debelost povzročajo ali pa k njej pomembno prispevajo in jih moramo zdraviti vzročno. Pri obravnavi bolnika z debelostjo moramo zato razlikovati med hormonskimi odkloni, ki so posledica debelosti, in morebitnimi hkratnimi endokrinološkimi boleznimi, kjer je debelost njihova posledica. Zaradi visoke pojavnosti hipotiroidizma pri bolnikih z debelostjo pri vseh bolnikih z debelostjo opredelimo delovanje ščitnice. Sicer je dodatno endokrinološko testiranje priporočljivo le, če pri bolnikih z debelostjo obstaja utemeljen klinični sum na endokrine bolezni, kot so Cushingov sindrom, moški hipogonadizem, sindrom policističnih jajčnikov in pomanjkanje ravnega hormona.

KLJUČNE BESEDE:

Cushingov sindrom, debelost, hipogonadizem, hipotiroza, menopavza, sindrom policističnih jajčnikov

ABSTRACT

Obesity is a chronic disease characterised by an excessive accumulation of fat in the body. It causes disturbances in bodily functions and metabolic processes. An increased body mass index often leads to a number of hormonal changes, as the consequences of obesity, not as its primary cause. Weight loss in obesity should be emphasized as key to restoration of hormonal imbalances. The effect on weight loss of treating the hormonal changes caused by obesity is modest. However, obesity can be accompanied by endocrinological diseases that cause or contribute significantly to obesity and should be treated causally. In the management of patients with obesity, we must therefore distinguish between hormonal abnormalities that are caused by obesity and possible concomitant endocrinolo-

gical diseases, where obesity is a consequence. Because of the high prevalence of hypothyroidism in obese patients, we determine thyroid function in all obese patients. Otherwise, additional endocrinological testing is only recommended, if there is a reasonable clinical suspicion of endocrine diseases such as Cushing's syndrome, male hypogonadism, polycystic ovary syndrome or growth hormone deficiency in patients with obesity.

KEY WORDS:

Cushing's syndrome, hypogonadism, hypothyroidism, menopause, obesity, polycystic ovary syndrome

okoljskimi dejavniki (2). Endokrine motnje so zelo redko vzrok debelosti. Večinoma debelost ni posledica hormonskih sprememb, pač pa so hormonske spremembe posledice debelosti.

2 HORMONSKE SPREMEMBE ZARADI DEBELOSTI

Debelost vodi do številnih hormonskih sprememb. Najpomembnejše hormonske spremembe zaradi debelosti in povzete patofizioloških mehanizmov, ki privedejo do teh odklonov, prikazujemo v preglednici 1 (3).

Najbolj očitna sprememba, povezana z debelostjo, predvsem z visceralno, je inzulinska odpornost. Dejavniki, ki vplivajo na razvoj inzulinske odpornosti, so številni in vključujejo genetske komponente in vplive okolja. Inzulinska odpornost ima pomembno vlogo tudi v nekaterih okoliščinah, ki niso odvisne od debelosti, kot so nosečnost, sindrom policističnih jajčnikov in staranje (4).

3 DEBELOST KOT POSLEDICA HORMONSKIH SPREMEMB

Manj kot 1 % vseh vzrokov debelosti je primarno povezan z endokrinimi boleznimi (5). Pogosteje imajo endokrine bolezni z debelostjo dvosmerne povezave in so lahko posledica debelosti in hkrati bolezen, ki prispeva k debelosti (preglednica 2) (3).

3.1 HIPOTIROZA

Hipotiroza je lahko povezana z zmernim, relativno hitrim povečanjem telesne mase, ki je sicer predvsem posledica edemov. Številni simptomi hipotiroidizma, kot so utrujenost, depresija, krči, motnje menstruacije in povečanje telesne mase, so nespecifični in jih lahko zamenjamo s simptomi in klinično sliko debelosti.

Priporočila Evropskega endokrinološkega združenja svetujejo opredelitev TSH (*thyroid-stimulating hormone*) pri vseh bolnikih z debelostjo. Pojavnost hipotiroidizma pri debelosti je namreč relativno visoka, ocenjena na približno 15,0 % (3). Še močnejši dokazi podpirajo presejanje TSH pri podskupini bolnikov z debelostjo 3. stopnje (indeks telesne mase $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) pred bariatričnim posegom, saj so v tej populaciji ugotavljali tudi do desetkrat večjo pojavnost hipotiroidizma kot v splošni populaciji (3).

V presejanju določimo vrednosti TSH v serumu. Če je vrednost TSH povišana, izmerimo prosti tiroksin (pT4) in protitelesa proti TPO (*anti-thyropoxidase*). Blago povečane vrednosti TSH, t. i. hipertirootropinije, ob normalni vrednosti pT4, pri bolnikih z debelostjo načeloma ne zdravimo, saj ni dokazov, da bi zdravljenje pri blago povečanih vrednostih TSH ob normalni vrednosti pT4 omogočalo znižanje telesne mase. Nekoliko povečana vrednost TSH ($< 10 \text{ mIU/l}$) ob normalni vrednosti pT4 je pri debelosti pogosta najdba, a sama po sebi ni dovolj za potrditev bolezni ščitnice. Blago povečan TSH je pri bolnikih z debelostjo namreč lahko posledica same debelosti zaradi različnih mehanizmov. Pojavi se odpornost ščitnice na TSH. Povečana raven leptina spodbuja TRH (*thyrotropin-releasing hormone*) in posledično TSH (6). K povišanju TSH pri debelosti prispeva tudi višja raven de-jodinaze 1 iz maščobnega tkiva, ki poveča pretvorbo T4 v T3, morda kot prilagoditveni mehanizem za povečanje presnove (5). Če gre za prilagoditvene mehanizme na debelost in ne za bolezen ščitnice, se bo izguba telesne mase normalizirala TSH (3, 5).

Ob vsakem odklonu TSH ali ščitničnih hormonov pri bolnikih z debelostjo je priporočljiv pregled pri tirologu, ki bo razlikoval med prilagoditvenimi odzivi na debelost in boleznijo ščitnice. Pri uvedbi zdravljenja s ščitničnimi hormoni pri bolnikih z debelostjo se načeloma držimo enakih priporočil, kot veljajo za splošno populacijo. Kljub večji pojavnosti ščitničnih nodusov in karcinoma ščitnice pri bolnikih z debelostjo rutinskega ultrazvoka ščitnice ob normalnih hormonskih izvidih v smislu presejanja ne priporočamo, ker za zdaj ni zadostnih podatkov, ki bi podpirali koristnost takšnega presejanja (3).



Preglednica 1: Hormonske spremembe pri debelosti (3).

Table 1: Endocrine changes in obesity (3).

Hormon	Vrednosti serumskih koncentracij pri bolnikih z debelostjo	Patofiziološki mehanizem
TSH	N ali povišan	povišana leptin in inzulin, povečana razgradnja prostih ščitničnih hormonov
Prosti tiroksin	N ali blago znižan	povečana razgradnja tiroksina
Kortizol (v serumu, urinu, slini)	N ali povišan	povišan CRH, povečana aktivnost 11 β -HSD v maščevju, znižan CBG
ACTH	N ali povišan	povišan CRH
Rastni hormon	N ali znižan	znižan GHRH, povišan GH-BP, povišan inzulin, znižan grelin, povišan somatostatin
IGF-1	N ali znižan	povišana občutljivost za rastni hormon, povečana vsebnost znotrajjetrnih trigliceridov
Prolaktin	ni znano	različni podatki
Testosteron (moški)	znižan	znižan SHBG, povečana aktivnost aromataze, znižan GnRH
Testosteron (ženske)	zvišan	inzulinska odpornost (PCOS), znižan SHBG
Razmerje LH/FSH (moški)	znižan	povišano razmerje estrogeni/androgeni
Razmerje LH/FSH (ženske)	znižan ali zvišan	znižan GnRH, inzulinska odpornost (PCOS)
25-OH vitamin D	znižan	kopičenje v maščobnem tkivu, manjša izpostavljenost soncu, znižana vezavna beljakovina za 25-OH vitamin D; okvarjeno delovanje 25-hidroksilaze v jetrih
Parathormon	N ali povišan	sekundarno povišanje zaradi pomanjkanja vitamina D
Inzulin	povišan	inzulinska odpornost
Renin	povišan	povečana aktivnost simpatičnega živčnega sistema
Aldosteron	povišan	povečani adipokini, renin-angiotenzin in leptin
GLP-1	znižan	povečane proste maščobne kisline, spremenjena mikrobiota
Leptin	povišan	povečana količina maščevja, leptinska odpornost
Grelin	znižan	odsotnost znižanja grelina po obroku

Legenda: 11 β -HSD – 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaza; ACTH – adrenokortikotropni hormon; CBG – kortikosteroide vezoči globulin (corticosteroid-binding globulin); CRH – kortikotropin sproščujoči hormon (corticotropin-releasing hormone); FSH – folikle stimulirajoči hormon; GH-BP – growth hormone-binding protein; GHRH – growth hormone-releasing hormone; GLP – glukagonu podoben peptid (glucagon-like peptide); GnRH – gonadotropin sproščujoči hormon (gonadotropin-releasing hormone); IGF – inzulinu podoben rastni dejavnik (insulin-like growth factor); LH – luteinizirajoči hormon; PCOS – sindrom policističnih jajčnikov; SHBG – spolne hormone vezoči globulin (sex hormone-binding globulin); TSH – tirotropin (thyroid-stimulating hormone); N – referenčno območje normalnih vrednosti serumskih koncentracij

Preglednica 2: Endokrine bolezni, ki povzročajo debelost ali prispevajo k debelosti (3).

Table 2: Endocrine diseases that cause or contribute to obesity (3).

Bolezen/stanje	Pojavnost
Pomanjkanje testosterona (moški)	pogosto
Presežek androgenov (ženske)	pogosto
Cushingov sindrom	redko
Ovarijska odpoved (prezgodnja menopavza in menopavza)	prezgodnja menopavza redko, menopavza fiziološko
Pomanjkanje ravnega hormona	redko
Hipopituitarizem	redko
Hipotalamična debelost, povezana z genetskim sindromi	izjemno redko
Pridobljena hipotalamična debelost (tumorji, okvare hipotalamusa)	redko
Hipotiroidizem (hude stopnje)	hipotiroidizem pogosto, hipotiroidizem druge stopnje redko
Inzulinom	zelo redko
Leptinska insuficienca	izjemno redko
Sindrom praznega turškega sedla s povišanim znotrajlobanjskim tlakom	redko
Pseudohipoparatiroidizem tipa 1	redko
Mutacije MC4R/POMC	redko, zelo redko

Legenda: MC4R – receptor za melanokortin tipa 4 (melanocortin receptor 4); POMC – proopiomelanokortin

Predstavili bomo nekaj endokrinoloških bolezni in stanj, ki vplivajo na pojav debelosti.

3.2 CUSHINGOV SINDROM

Pri debelosti se aktivira celotna hipotalamo-hipofizno adrenalna os, kar vodi do povečanja kortikotropin sproščujočega hormona (CRH) in povečanja kortizola (5). Hiperinzulinemija in debelost zavirata nastajanje CBG (*cortisol binding globulin*), zaradi česar so ravni serumskih koncentracij prostega kortizola pri bolnikih z debelostjo višje (3). Encim 11 β -hidroksisteroid dehidrogenaza (11 β -HSD) tipa 1 je prisoten v maščobnem tkivu in pretvarja neaktivni kortizon v aktivni kortizol v visceralnem maščobnem tkivu, kjer parakrino deluje neugodno. Hipertrofija maščobnega tkiva, ki se pojavlja pri debelosti, in posledično povečanje encima 11 β -HSD tipa 1, lahko povečata raven kortizola, ki ostaja v visceralnem maščobnem tkivu, kjer deluje na parakrini način (5). Debelost poveča tudi centralno aktivacijo hipotalamo-hipofizno-adrenalne osi (7).

Avtonomno izločanje kortizola pri Cushingovem sindromu (CS) je zelo redko vzrok za debelost. V eni od raziskav so

na vzorcu 150 bolnikov sicer pokazali, da je razširjenost CS pri bolnikih z debelostjo 3. stopnje 9,3 %, vendar v ostalih večjih raziskavah takšne pogostosti niso potrdili. CS so na populaciji bolnikov z debelostjo 3. stopnje potrdili zelo redko (0–0,7 %). Pri bolnikih s slabo urejeno sladkorno boleznijo tipa 2 in debelostjo je razširjenost CS višja, približno 2–3 % (3).

Spremembe v hipotalamo-hipofizni adrenalni os, ki so posledica debelosti, zmanjšujejo specifičnost presejalnih preiskav za CS pri bolnikih z debelostjo in so povezane z lažno pozitivnimi izvidi presejalnih testiranj (8).

Presejanje za CS pri osebah z debelostjo zato opravimo le, če obstaja visoka stopnja kliničnega suma na CS. Pred morebitnimi diagnostičnimi postopki je potrebno temeljito preveriti zdravila, vključno z uporabo topikalnih preparatov z glukokortikoidi, ki je zaradi kožne problematike, povezane z debelostjo, pri tej populaciji pogosta. Razlikovati moramo specifične znake in simptome CS, kot so npr. spontane modrice, proksimalna miopatija in vijolične široke strije, od



Preglednica 3: Primerjava kliničnih znakov debelosti in hiperkortizma (3).

Table 3: Comparison of clinical features of obesity and hypercorticism (3).

Znaki in simptomi	Debelost	Cushingov sindrom
Široke vijolične strije	ne	da
Modrice	ne	da
Stanjšana koža	ne	da
Proksimalna miopatija	ne	da
Osteoporoza	ne	da
Dorzicervikalno in supraklavikularno kopičenje maščevja	ne	da
Pletora obraza, lunast obraz	ne	da
Hiperandrogenizem in motnje menstrualnega cikla, neplodnost pri ženskah	pogosto povezano z debelostjo in s sindromom policističnih jajčnikov	da
Eretilna disfunkcija, neplodnost pri moških	pogosto povezano z debelostjo in s funkcionalnim hipogonadizmom	da
Kopičenje maščevja na trupu (obraz, vrat, trebuh)	da	da
Sladkorna bolezen tipa 2	da	da
Hipertenzija	da	da
Nespečnost, razdražljivost, depresija	pogosto	da
Periferni edemi	ne	da
Incidentalom nadledvičnih žlez	pogosta najdba pri ljudeh	ne nujno (odvisno od etiologije Cushingovega sindroma)
Zastoj rasti (otroci)	ne	da

bolj nespecifičnih znakov CS, kot so centralna debelost, utrujenost, hipertenzija in zmanjšan libido, ki so pogosto prisotni pri osebah z debelostjo (preglednica 3) (3).

Rutinsko izključevanje CS priporočamo le v podskupini bolnikov, ki so kandidati za bariatrično zdravljenje, saj se pri tej populaciji pojavljajo poročila o zgrešenih primerih CS, ki so bili diagnosticirani šele po bariatrični operaciji (9).

3.3 SINDROM POLICISTIČNIH JAJČNIKOV

Sindrom policističnih jajčnikov (PCOS, *polycystic ovary syndrome*) je pogosta bolezen, ki prizadene okoli 40.000 žensk v Sloveniji in je dvosmerno povezana z debelostjo in

inzulinsko odpornostjo. PCOS predstavlja 2,8-krat večje tveganje za debelost. Debelost je prisotna pri 50–80 % žensk s PCOS, njena prevalenca pa je odvisna od izbora proučevane populacije. Pojavnost visceralne debelosti v tej populaciji je še višja. Tveganje za debelost je do šestkrat večje že pri mladostnicah s PCOS (10).

Debelost, zlasti njen visceralni tip, okrepi inzulinsko odpornost, ki je pri PCOS lahko prisotna tudi neodvisno od debelosti, in tako prispeva k poslabšanju PCOS (11, 12). Če imajo ženske PCOS in debelost, se inzulinska odpornost pojavi pri 95 % proučevane populacije (12). Patofiziologija inzulinske odpornosti pri PCOS je večfaktorska in vključuje spremenjeno znotrajcelično inzulinsko signalizacijo, spremembe v mišicah in maščobnem tkivu ter mitohondrijsko

disfunkcijo (13). Raziskave, v katerih so ocenjevali molekularne mehanizme, so pokazale, da je inzulinska odpornost pri PCOS lahko posledica pomanjkljivega inzulinskega signaliziranja na različnih stopnjah signalnih poti za inzulinskim receptorjem (14).

Debelost in inzulinska odpornost sta gonilni sili za povečano steroidogenezo in tvorbo androgenov pri ženskah s PCOS in tako pomembno prispevata k razvoju in izraženi PCOS. Na drugi strani obstajajo mehanizmi, s katerimi lahko razvoj PCOS prispeva k debelosti in ovira učinkovito zmanjšanje telesne mase (15, 16). Večina raziskav o učinkih androgenov na adipocite je pokazala spodbujevalni učinek na lipolizo. PCOS negativno vpliva tudi na telesno dejavnost bolnic s PCOS in debelostjo, predvsem zaradi čustvenih ovir, nagnjenosti k večji socialni izolaciji in depresiji. Dokazali so tudi, da je postprandialna termogeneza bistveno nižja pri ženskah s PCOS v primerjavi s kontrolno skupino (15).

3.4 MENOPAVZA

Prehod v menopavzo povzroči prerazporeditev telesnega maščevja v visceralne predele, kar povzroči prehod iz ginoidega v androide vzorec telesne sestave in povečanje skupnega deleža telesne maščobe (17). V raziskavah z dvoenergijsko rentgensko absorpciometrijo, CT ali MRI imajo ženske po menopavzi za 36 % več maščobe na trupu in za 49 % večjo intraabdominalno maščobno površino v primerjavi z ženskami pred menopavzo (18–20). Metaanaliza 2019 je pokazala veliko manjše poraste maščobnega tkiva v peri- in po menopavzi (21).

Eden od mehanizmov za prerazporeditev telesne maščobe po menopavzi je povečana aktivnost lipoproteinske lipaze maščobnega tkiva in manjša stopnja lipolize zaradi zmanjšanja koncentracije estrogenov (20, 21). Drugi mehanizem je manjša aktivacija estrogenskih receptorjev tipa α (ER α) v nevronih ventromedialnega jedra hipotalamusa, ki uravnava porazdelitev maščobnega tkiva, zaradi znižanih ravni 17 β -estradiola (17 β -E2) po menopavzi (21). Zmanjša se oksidacija maščob in poraba energije, ne da bi se spremenil energijski vnos. Te razlike so bile neodvisne od starosti in skupne maščobne mase (8). Poleg tega so biopsijske raziskave pri ženskah po menopavzi pokazale hipertrofijo adipocitov tako v podkožnem kot visceralnem maščobnem tkivu ter povečano vnetje in fibrozo v primerjavi z ženskami pred menopavzo (18–21). Nekatere epidemiološke raziskave in metaanalize ugotavljajo, da je stalno povečevanje telesne mase za 0,5 kg na leto v tem obdobju bolj posledica staranja kot same menopavze (19, 21).

3.5 FUNKCIONALNI HIPOGONADIZEM PRI MOŠKIH

Debelost je najpomembnejši dejavnik tveganja za t. i. funkcionalni hipogonadizem, hkrati pa pomanjkanje testostona povzroči povečano adipogenezo in visceralno debelost (3, 22).

V evropski raziskavi EMAS (*European Male Aging Study*) je debelost izrazito, za trinajstkrat, povečala tveganje za nastanek hipogonadizma pri moških, pridružene bolezni pa za devetkrat. Funkcionalni hipogonadizem je redek pri osebah z normalnim indeksom telesne mase (0,4 %) (3). Prisotnih je več potencialnih mehanizmov, ki vplivajo na razvoj hipogonadizma pri moških z debelostjo. Maščobno tkivo že samo po sebi znižuje testosteron, saj je molekula testosteron topna v maščobi (23). Dodaten mehanizem predstavlja povečano izražanje encima aromataze v maščobnem tkivu, ki pretvarja testosteron v estrogen in zvišuje koncentracijo estrogena v serumu. Estrogen zmanjša pulzativno izločanje luteinizirajočega hormona (LH), kar vpliva na zmanjšano izločanje testosterona (24). V maščevju se poveča izločanje leptina, ki na hipotalamo-hipofizno-gonadno os deluje na različnih ravneh. V normalnih fizioloških pogojih je leptin skupaj z inzulinom potreben za aktivacijo kisperptinskih nevronov in posledično izločanja GnRH. Pri debelosti z inzulinsko rezistenco pa se na nivoju hipotalamusa razvije rezistenca na leptin in na inzulin, zato ni stimulacije kisperptinskih nevronov in pulzativnega izločanja GnRH. Tudi v Leydigovih celicah v testisih se razvije rezistenca na leptin in posledično leptin ne more spodbujati steroidogeneze. V normalnih pogojih in normalnih koncentracijah leptin spodbuja steroidogenezo (25). Reaktivne kisikove spojine imajo neposreden negativni učinek na steroidogenezo v modih. Citokini IL-6, IL-1 β in TNF- α zavirajo izločanje LH z zaviranjem translacijskih mehanizmov in delovanja GnRH (*growth hormone-releasing hormone*) na hipofizo (26) in povzročajo odpornost na kisperptin (27). Med debelostjo in hipogonadizmom pri moških obstaja dvosmerna povezava. Pomanjkanje testostona povzroči povečano adipogenezo in visceralno debelost, kar dokazuje hitro pridobivanje telesne mase pri moških po terapiji z antiandrogeni ali kirurški kastraciji. Pomanjkanje testostona je povezano z disfunkcijo visceralnega maščevja, posledičnim kroničnim vnetjem in inzulinsko odpornostjo (28). Opredelitev kliničnih simptomov in znakov hipogonadizma zaradi razširjenosti te motnje pri osebah z debelostjo priporočamo pri vseh moških z debelostjo. Najbolj značilni klinični znaki in simptomi funkcionalnega hipogonadizma so erektilna disfunkcija, odsotnost jutranjih erekcij in zmanjšan



libido. Če klinično potrdimo sum na hipogonadizem, svetujemo biokemijsko diagnosticiranje za potrditev hipogonadizma in pregled pri endokrinologu ali urologu, če so bolniki kandidati za nadomestno zdravljenje s testosteronom ter nimajo kontraindikacij za nadomeščanje testosterona. Absolutne kontraindikacije za uvedbo zdravljenja s testosteronom so nezdravljen karcinom prostate ali zdravljen karcinom prostate z visokim tveganjem ponovitve, karcinom dojke pri moških, miokardni infarkt, sindrom angine pectoris ali revaskularizacija koronarnih arterij v zadnjih 6 mesecih, hematokrit > 0,54, trombofilija in aktivno zdravljenje neplodnosti ali aktivna želja po načrtovanju družine (29).

Pri zdravljenju bolnikov z debelostjo in hipogonadizmom priporočamo dvosmeren pristop. Temeljni ukrep je znižanje telesne mase z nefarmakološkimi, farmakološkimi in/ali kirurškimi pristopi. Z znižanjem telesne mase je namreč funkcionalni hipogonadizem potencialno reverzibilen (28). Hkrati so dokazane koristi sočasnega zdravljenja s testosteronom, ki pripomore k izboljšanju presnovnih kazalcev in privede do zmanjšanja telesne mase in obsega pasu (3, 28).

3.6 POMANJKANJE RASTNEGA HORMONA PRI ODRASLIH

Pri bolnikih z debelostjo, ki imajo v anamnezi bolezen hipofize in/ali operacijo ali obsevanje tega področja, ali pa so utrpeli hudo poškodbo glave oz. imajo dokazano pomanjkanje drugih hipofiznih hormonov, je smiselno preveriti, ali jim primanjkuje rastnega hormona. Pomanjkanje rastnega hormona namreč lahko prispeva k debelosti, na voljo pa so možnosti učinkovitega zdravljenja (5, 6).

Sindrom pomanjkanja rastnega hormona pri odraslih (AGHD, *adult growth hormone deficiency*) je bolezen, za katero so značilni: spremenjena telesna sestava, presnovne motnje, pogostejše srčno-žilne bolezni, izguba kostne mase in slabša kakovost življenja. Zdravljenje z rekombinantnim rastnim hormonom lahko zmanjša in odpravi posledice AGHD. Nadomestno zdravljenje z rastnim hormonom pri bolnikih z AGHD poveča mišično maso in zmanjša količino maščobnega tkiva, predvsem visceralnega, in poveča mišično moč ter volumen zunajcelične tekočine. Po treh letih zdravljenja se telesna zgradba in telesna zmogljivost skoraj povsem normalizirata (30, 31). Aerobna zmogljivost se poveča zaradi povečanja mišične mase, srčne zmogljivosti, volumna zunajcelične tekočine, koncentracije hemoglobina in večje sposobnosti potenja, zato se lahko poveča telesna dejavnost teh bolnikov, kar omogoča uspešnejše uravnavanje telesne mase. Nadome-

stno zdravljenje z rastnim hormonom zmanjša periferni žilni upor in poveča minutni volumen srca za od 30 do 40 %. Pospešijo se bazalni metabolizem, oksidacija maščob, sinteza beljakovin in pregradnja kosti. Izboljša se kakovost življenja. Vsi bolniki sicer ne zaznajo vseh naštetih ugodnih učinkov (30–32).

4 SKLEP

Debelost je kronična napredujoča bolezen, ki jo premalo krat diagnosticiramo in opredelimo kot bolezen ter še manjkrat zdravimo. Na njen razvoj vplivajo številni dejavniki, povezani z značilnostmi posameznika in družbe. Vodi do številnih hormonskih sprememb, ki so posledica debelosti in ne njen primarni vzrok. Za vzpostavitev ponovnega hormonskega ravnovesja je ključno nadzorovano uravnavanje telesne mase z nefarmakološkimi, farmakološkimi in/ali kirurškimi pristopi.

Hkrati so ob debelosti lahko prisotne tudi endokrinološke bolezni, ki imajo z debelostjo dvosmerne povezave, ali pa je debelost, sicer zelo redko, posledica hormonskih sprememb. Takšne hormonske motnje zdravimo vzročno, zato moramo razlikovati med hormonskimi odkloni, ki so posledica debelosti, in morebitnimi endokrinološkimi boleznimi, ki povzročajo debelost. Bolnikov z debelostjo večinoma ni potrebno napotiti k endokrinologu, pozorni pa smo na morebitne znake in simptome pridruženih endokrinoloških bolezni, ki sodijo v obravnavo endokrinologa.

5 LITERATURA

1. Hughes CA, Ahern AL, Kasetty H, McGowan BM, Parretti HM, Vincent A, et al. Changing the narrative around obesity in the UK: a survey of people with obesity and healthcare professionals from the ACTION-IO study. *BMJ Open*. 2021 Jun;11(6):e045616.
2. Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev*. 2006 Dec;27(7):710-18.
3. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteyn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol*. 2020 Jan;182(1):G1-G32.
4. Hardy OT, Czech MP, Corvera S. What causes the insulin resistance underlying obesity? *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2012 Apr;19(2):81-7.

5. Poddar M, Chetty Y, Chetty VT. How does obesity affect the endocrine system? A narrative review. *Clin Obes*. 2017 Jun;7(3):136-144.
6. van der Valk ES, van den Akker ELT, Savas M, Kleinendorst L, Visser JA, Van Haelst MM, et al. A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults. *Obes Rev*. 2019 Jun;20(6):795-804.
7. Ruiz S, Vázquez F, Pellitero S, Puig-Domingo M. ENDOCRINE OBESITY: Pituitary dysfunction in obesity. *Eur J Endocrinol*. 2022 Apr;186(6):R79-R92.
8. Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman LK. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity (Silver Spring)*. 2013 Jan;21(1):E105-17.
9. Fleseriu M, Ludlam WH, Teh SH, Yedinak CG, Deveney C, Sheppard BC. Cushing's syndrome might be underappreciated in patients seeking bariatric surgery: a plea for screening. *Surg Obes Relat Dis*. 2009 Jan-Feb;5(1):116-9.
10. Hoeger KM, Dokras A, Piltonen T. Update on PCOS: Consequences, Challenges, and Guiding Treatment. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021 Mar 8;106:e1071-83.
11. Teede HJ, Misso ML, Costello MF, Dokras A, Laven J, Moran L, et al. International PCOS Network. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome. *Hum Reprod*. 2018 Sep 1;33(9):1602-1618.
12. Dunaif A, Segal KR, Futterweit W, Dobrjansky A. Profound peripheral insulin resistance, independent of obesity, in polycystic ovary syndrome. *Diabetes*. 1989 Sep;38(9):1165-74.
13. Osibogun O, Ogunmoroti O, Michos ED. Polycystic ovary syndrome and cardiometabolic risk: Opportunities for cardiovascular disease prevention. *Trends Cardiovasc Med*. 2020 Oct 1;30(7):399-404.
14. Herman R, Sikonja J, Jensterle M, Janez A, Dolzan V. Insulin Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome: Secretion, Signaling, and Clearance. *Int J Mol Sci*. 2023 Jan;24(4):3140.
15. Barber TM, Hanson P, Weickert MO, Franks S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome: Implications for Pathogenesis and Novel Management Strategies. *Clin Med Insights Reprod Health*. 2019 Sep 9;13:1179558119874042.
16. Oh YS, Bae GD, Baek DJ, Park EY, Jun HS. Fatty Acid-Induced Lipotoxicity in Pancreatic Beta-Cells During Development of Type 2 Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018 Jul 16;9:384.
17. Anagnostis P, Lambrinoudaki I, Stevenson JC, Goulis DG. Menopause-associated risk of cardiovascular disease. *Endocr Connect*. 2022 Apr;11(4):e210537.
18. Sternfeld B, Wang H, Quesenberry CP Jr, Abrams B, Everson-Rose SA, Greendale GA, et al. Physical activity and changes in weight and waist circumference in midlife women: findings from the Study of Women's Health Across the Nation. *Am J Epidemiol*. 2004 Nov;160(9):912-22.
19. Wing RR, Matthews KA, Kuller LH, Meilahn EN, Plantinga PL. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med*. 1991 Jan;151(1):97-102.
20. Moccia P, Belda-Montesinos R, Monllor-Tormos A, Chedraui P, Cano A. Body weight and fat mass across the menopausal transition: hormonal modulators. *Gynecol Endocrinol*. 2022 Feb;38(2):99-104.
21. Ambikairajah A, Walsh E, Tabatabaei-Jafari H, Cherbuin N. Fat mass changes during menopause: a metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol*. 2019 Nov;221(5):393-409.
22. Fernandez CJ, Chacko EC, Pappachan JM. Male Obesity-related Secondary Hypogonadism - Pathophysiology, Clinical Implications and Management. *Eur Endocrinol*. 2019 Aug;15(2):83-90.
23. Di Nisio A, Sabovic I, De Toni L, Rocca MS, Dall'Acqua S, Azzena B, et al. Testosterone is sequestered in dysfunctional adipose tissue, modifying androgen-responsive genes. *Int J Obes (Lond)*. 2020 Jul;44(7):1617-1625.
24. Wake DJ, Strand M, Rask E, Westerbacka J, Livingstone DE, Soderberg S, et al. Intra-adipose sex steroid metabolism and body fat distribution in idiopathic human obesity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2007 Mar;66(3):440-6.
25. Genchi VA, Rossi E, Lauriola C, D'Oria R, Palma G, Borrelli A, et al. Adipose Tissue Dysfunction and Obesity-Related Male Hypogonadism. *Int J Mol Sci*. 2022 Jul;23(15):8194.
26. Laaksonen DE, Niskanen L, Punnonen K, Nyyssönen K, Tuomainen TP, Salonen R, et al. Sex hormones, inflammation and the metabolic syndrome: a population-based study. *Eur J Endocrinol*. 2003 Dec;149(6):601-8.
27. Sarchielli E, Comeglio P, Squecco R, Ballerini L, Mello T, Guarnieri G, et al. Tumor Necrosis Factor- α Impairs Kisspeptin Signaling in Human Gonadotropin-Releasing Hormone Primary Neurons. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017 Jan;102(1):46-56.
28. Corona G, Rastrelli G, Monami M, Saad F, Luconi M, Lucchese M, et al. Body weight loss reverts obesity-associated hypogonadotropic hypogonadism: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Endocrinol*. 2013 Jun;168(6):829-43.
29. Corona G, Goulis DG, Huhtaniemi I, Zitzmann M, Toppari J, Forti G, et al. European Academy of Andrology (EAA) guidelines on investigation, treatment and monitoring of functional hypogonadism in males. *Andrology*. 2020 Sep;8(5):970-87.
30. Yuen KCJ, Biller BMK, Radovick S, Carmichael JD, Jasim S, Pantalone KM, et al. American association of clinical endocrinologists and american college of endocrinology guidelines for management of growth hormone deficiency in adults and patients transitioning from pediatric to adult care. *Endocr Pract* 2019 Nov;25(11):1191-232.
31. Molitch ME, Clemmons DR, Malozowski S, Merriam GR, Vance ML; Endocrine Society. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2011 Jun;96(6):1587-609.
32. Dauber A, Meng Y, Audi L, Vedantam S, Weaver B, Carrascosa A, et al. A Genome-Wide Pharmacogenetic Study of Growth Hormone Responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020 Oct;105(10):3203-14.



OSNOVNO ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

BASIC TREATMENT OF OBESITY

AVTORICA / AUTHOR:

**dr. Tina Sentočnik, specialistka interne
medicine in psihoterapevka**

*Medico dr. Sentočnik, d. o. o.,
Levčeva 11, 1000 Ljubljana*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: tina.sentocnik@siol.net

1 UVOD

Debelost je kronična, večvzročna, samostojna bolezen, hkrati pa pomemben dejavnik tveganja za druge kronične bolezni z visoko smrtnostjo. Že zmanjšanje telesne teže (v nadaljevanju teže) za 3–5 % pomembno zmanjša tveganje za nastanek bolezenskih zapletov debelosti, izboljša njihove kazalce in omogoča prilagoditev ali celo ukinitvev farmakoterapije teh zapletov. Zmanjšanje teže tudi pomembno izboljša kakovost življenja.

Strokovne smernice različnih strokovnih združenj v Evropi, Veliki Britaniji in ZDA priporočajo stopenjski, celovit pristop k obravnavi debelosti, ki temelji na t. i. osnovnem zdravljenju, dopolnilni (adjuvantni) metodi pa sta farmakoterapija in bariatrično kirurško zdravljenje. Za večjo uspešnost obvladovanja problema debelosti ta strokovna združenja priporočajo dodatno izobraževanje internistov oz. endokrinologov; obeziologija naj bi postala v bodoče nova, licencirana specializacija.

POVZETEK

Debelost je opredeljena kot samostojna bolezen, katere prevalenca globalno narašča. Bolniki z debelostjo se med seboj razlikujejo glede na indeks telesne mase (ITM), prisotne zaplete in psihološko ozadje povečane teže, zato je pred pričetkom zdravljenja potrebna podrobna diagnostika. Podlage za zdravljenje debelosti so strokovne smernice in algoritmi, ki pri vseh bolnikih z ITM nad 25 kg/m² priporočajo stopenjsko obravnavo. Diagnostiki sledi osnovno zdravljenje, ki je usmerjeno v spremembo odnosa bolnika do hrane, hranjenja in telesne aktivnosti, s čimer dosežemo pozitivni učinek na zmanjšanje telesne teže. Orodja, ki jih v osnovnem zdravljenju uporabljamo, so dietoterapija, aktivacijska terapija ter vedenjsko kognitivna terapija. Pristop v osnovnem zdravljenju je timski, v timu pa delujejo specialist internist s poglobljenim znanjem na področju dietetike in psihologije hranjenja, klinični dietetik, aktivacijski terapevt ter psiholog in psihoterapevt. Zdravljenje je dvofazno, usmerjeno v zmanjšanje telesne teže v prvi fazi in v dolgoročno ohranjanje zmanjšane teže v drugi. Le dolgoročno zmanjšanje telesne teže namreč pomembno zmanjša pogostnost zapletov debelosti in s tem potrebo po zdravljenju z zdravili, izboljša telesno zdravje in kakovost življenja.

KLJUČNE BESEDE:

aktivacijska terapija, debelost, diagnostika, dietoterapija, osnovno zdravljenje, vedenjsko kognitivna terapija

ABSTRACT

Obesity is defined as an independent disease, the prevalence of which is increasing globally. Patients with obesity differ in body mass index (BMI), complications and the psychological background of weight, so detailed and accurate diagnostics is necessary before starting treatment. Treatment is provided based on professional guidelines and algorithms, which recommend stepwise treatment for all patients with a BMI over 25 kg/m². After diagnostics, so-called basic treatment is provided, aimed at changing the patient's attitude towards food, nutrition and physical activity, thereby achieving a positive effect on weight loss. The tools we

use in basic treatment are diet therapy, activation therapy and behavioral cognitive therapy. The approach in basic treatment is team-based, and the team includes a specialist internist with in-depth knowledge in the field of dietetics and nutrition psychology, a clinical dietician, an activation therapist, a psychologist and a psychotherapist. The treatment is two-phase and aims at weight reduction in the first phase and long-term maintenance of the reduced weight in the second phase. Only long-term weight reduction significantly reduces the frequency of obesity complications and thus the need for medication, improves physical health and quality of life.

KEY WORDS:

activation therapy, basic treatment, behavioral cognitive therapy, diagnosis, diet therapy, obesity

2 RAZVOJ STROKOVNIH SMERNIC ZA OBRAVNAVO DEBELOSTI

Debelost je leta 1997 Svetovna zdravstvena organizacija opredelila kot samostojno bolezen. To je pospešilo raziskave na področjih etiologije, preventive, diagnostike in zdravljenja te bolezni. Že pred tem, leta 1995, sta v ZDA dve strokovni združenji, NHLBI (*National Heart, Lung and Blood Institute*) in NIDDK (*National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*) pričeli s pripravo priporočil za diagnostiko in obravnavo debelosti na primarnem nivoju in jih leta 1998 implementirali v prakso (1), revidirali pa leta 2000 (2). Te zgodnje smernice priporočajo obravnavo za zmanjšanje teže v trajanju 6–12 mesecev in vsaj 10-odstotno zmanjšanje teže glede na začetno. Že v teh smernicah je pomemben poudarek na motivaciji, ki jo razumejo kot odločilni dejavnik tako za uspešnost zmanjšanja teže kot tudi za dolgoročno ohranjanje nižje teže (1, 2).

V Veliki Britaniji je strokovna organizacija NICE (*The National Institute for Clinical Excellence*) leta 2006 izdala smernice za preprečevanje, diagnostiko in zdravljenje čezmerne teže in debelosti. Debelost so opredelili kot težko ozdravljivo bolezen, ki zahteva pri odraslih in otrocih skupek različnih intervencij za spremembo prehranskih vedenj in odnosa do hrane, zmanjšanje sedečega načina življenja in povečanje dnevne telesne dejavnosti. Poudarili so pomen

ozaveščenosti in znanja o zdravi prehrani ter možnosti preskrbe s kakovostno hrano. Velik poudarek so namenili potrebi po razvoju inovativnih, personaliziranih zdravstvenih programov (3, 4).

V Veliki Britaniji so leta 2007 avtorji vladnega programa *Foresight* predstavili epidemiološke podatke v zvezi z debelostjo, njene ekonomske posledice ter številne in prepletene etiološke dejavnike. Po njihovem mnenju je k preprečevanju in zdravljenju nujno pristopiti čim bolj celovito, saj se trend naraščanja epidemije debelosti nikjer v svetu ni ustavil sam po sebi. Le s svetovanjem posameznikom o spremembi prehranjevanja in gibanja zmanjšanja epidemije debelosti ni moč doseči (5). Raziskovalci in zdravniki morajo usmeriti prizadevanja v dolgoročno zmanjšanje telesne teže pri debelih ljudeh. Poseben poudarek mora biti na zavedanju, da se bo brez ustreznih terapevtskih ukrepov povečalo tako število zapletov debelosti kot tudi incidenca psihopatologije med odraslimi, mladostniki in otroci z debelostjo, na kar so v preteklosti nekateri avtorji že opozarjali (6, 7, 8). Psihološki dejavniki namreč niso samo dejavniki tveganja za razvoj debelosti, pač pa lahko pomembno zmanjšajo zmožnost za spremembo prehranskih in gibalnih navad. Negativno vplivajo na motivacijo za spremembo, s tem pa se zmanjšata sposobnost zmanjšanja teže in adherenca v obstoječih zdravstvenih programih za hujšanje. Da je za dolgoročno uspešno hujšanje ključnega pomena bolnikova lastna motivacija, pa dokazujejo tudi klinične raziskave (9).

V ZDA se je Ameriško združenje kliničnih endokrinologov (*The American Association of Clinical Endocrinologists, AACE*) do debelosti prvič opredelilo leta 1998 in sprejelo stališče, da gre za kompleksno, večvzročno stanje z značilno povečano količino maščobe v telesu, ki se razvija počasi in je kronično ter ga je potrebno opazovati in spremljati, bolnikom pa nuditi predvsem strokovno podporo. Opozorili so na povezavo med debelostjo in številnimi kroničnimi boleznimi, ki povzročajo resno tveganje za zdravje (10). Šele leta 2012 je isto združenje opredelilo debelost kot bolezen s številnimi patofiziološkimi mehanizmi, ki zajemajo genetske, okoljske, fiziološke in psihološke dejavnike. Leta 2013 so se temu pridružili še Ameriški kolegij za kardiologijo (*American College of Cardiology*), Ameriško združenje za srce (*American Heart Association*), Društvo za debelost (*The Obesity Society*) (11) in slednjič še Ameriško zdravniško združenje (*American Medical Association*) (12). Omenjena strokovna združenja ugotavljajo, da je v klinični praksi za uspešno obvladovanje problema debelosti potrebna dodatna licencirana specializacija internistov oz. endokrinologov. AACE in Ameriški kolegij endokrinologov



Preglednica 1: Strokovno stališče Ameriškega združenja kliničnih endokrinologov in Ameriškega kolegija endokrinologov glede naprednega pristopa k stopenjskemu zdravljenju in preprečevanju debelosti kot kronične bolezni iz leta 2014 (13).

Table 1: American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology Position Statement on the 2014 Advanced Framework for a New Diagnosis of Obesity as a Chronic Disease (13).

DIAGNOZA		STADIJ DEBELOSTI IN ZDRAVLJENJE	
1. korak	2. korak	3. korak	4. korak
ITM (kg/m ²)	Spremljajoče bolezni in zapleti debelosti	Stadij debelosti glede na ITM in zaplete	Terapevtske intervencije na osnovi klinične presoje
25–29,9		Prekomerna teža	<ul style="list-style-type: none"> Zdravi obroki in telesna aktivnost. Sprememba življenjskega sloga, redukcijska dieta in telesna aktivnost.
≥ 30	<ul style="list-style-type: none"> Presnovni zapleti: <ol style="list-style-type: none"> prediabetes, metabolni sindrom, sladkorna bolezen tipa 2, arterijska hipertenzija, dislipidemija, nealkoholna steatoza jeter z vnetjem ali brez. Prekinitve dihanja med spanjem. Sindrom policističnih ovarijev. Osteoartritis. Stresna inkontinenca. Gastroezofagealni refluks in refluksna bolezen požiralnika. Zmanjšana gibalna sposobnost zaradi prizadetosti gibalnega aparata. Psihološke motnje ali stigmatizacija. 	Debelost – stadij 0	<ul style="list-style-type: none"> Sprememba življenjskega sloga, redukcijska dieta, telesna aktivnost. Intenzivna vedenjska terapija in terapija za spremembo življenjskega sloga.
≥ 25		Debelost – stadij 1 (eden ali več zapletov, blagi ali zmerno izraženi simptomi bolezni)	<ul style="list-style-type: none"> Sprememba življenjskega sloga, redukcijska dieta, telesna aktivnost. Intenzivna vedenjska terapija in terapija za spremembo življenjskega sloga. Po potrebi adjuvantna farmakoterapija pri ITM ≥ 27 kg/m².
≥ 25		Debelost – stadij 2 (eden ali več hudih zapletov debelosti)	<ul style="list-style-type: none"> Intenzivna vedenjska terapija in terapija za spremembo življenjskega sloga. Po potrebi adjuvantna farmakoterapija pri ITM ≥ 27 kg/m². Razmisliti o bariatrični kirurgiji pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 in ITM 35–39,9 kg/m². Razmisliti o bariatrični kirurgiji pri bolnikih z ITM ≥ 40 kg/m².

Legenda: ITM – indeks telesne mase

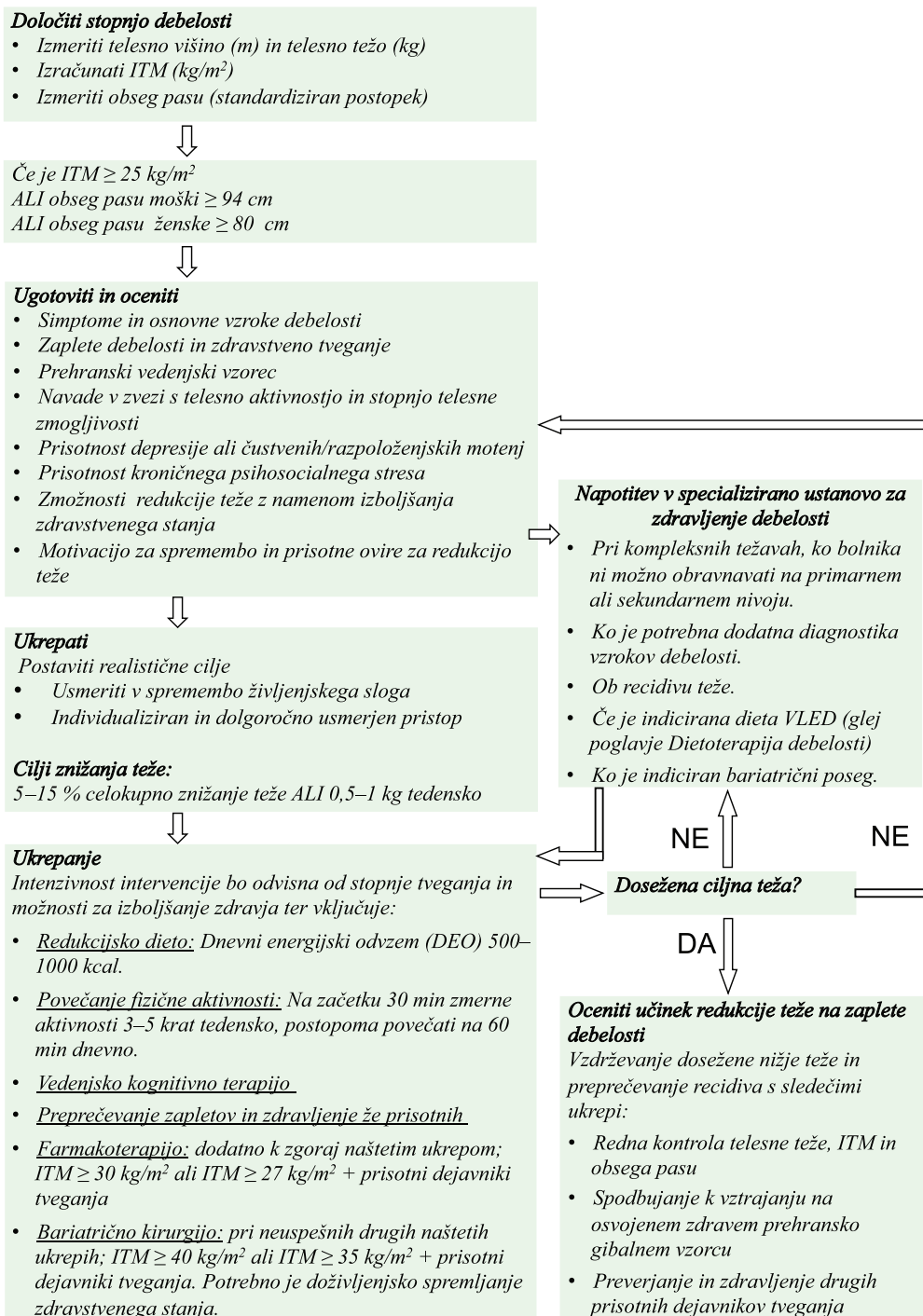
(American College of Endocrinology, ACE) sta leta 2014 dopolnila strokovna stališča glede diagnostike ter preprečevanja in zdravljenja debelosti (13), ki jih prikazuje preglednica 1.

Sodobne evropske strokovne smernice je leta 2015 sprejelo Evropsko združenje za proučevanje debelosti EASO (European Association for the Study of Obesity) (14). Vsebujejo podrobna priporočila za stopenjsko obravnavo debelosti, ki bi jih bilo potrebno v celoti umestiti tudi v slovenski strokovni prostor. Prikazane so na sliki 1.

3 STOPENJSKA OBRAVNAVA DEBELOSTI

Prve podrobnejše strokovne članke o debelosti in možnih strategijah zdravljenja najdemo v psihiatrični literaturi v 50. letih prejšnjega stoletja (15, 16). Že v tej zgodnji strokovni literaturi avtorji navajajo pomisleke o umestnosti enoznačnega pristopa k obravnavi tega stanja ter navajajo po-

Pot klinične oskrbe odraslih s prekomerno telesno težo in debelostjo



Legenda: ITM – indeks telesne mase, VLED – zelo nizkoenergijska dieta

Slika 1: Algoritem za ocenjevanje in stopenjsko obravnavo odraslih s prekomerno telesno težo in debelostjo (14).

Figure 1: Algorithm for the assessment and stepwise management of overweight and obese adults (14).

datke o neuspešnosti (in celo škodljivih posledicah) predpisovanja zgolj »diet za hujšanje«. Stunkard in Bruchova sta tudi prva opisala nekatere psihološke motnje, katerih tipična simptomatika je hiperfagija s posledičnim porastom telesne teže (15, 16).

Glede na zelo nehomogeno populacijo bolnikov z debelostjo je pred pričetkom zdravljenja potrebna podrobna diagnostika, ki je somatska in psihološka (17). S somatsko diagnostiko ugotavljamo zaplete in spremljajoče bolezni (tiste, ki z debelostjo niso vzročno povezane, pač pa jih odkrijemo slučajno), s psihološko diagnostiko pa psihološko ozadje debelosti. Na osnovi izsledkov opravljenih preiskav se individualno odločamo o najustreznejši obliki obravnave oz. zdravljenja. V obravnavi debelosti namreč še posebej velja pravilo, da ne obstaja ena sama metoda zdravljenja, ki bi bila primerna in enako učinkovita za vse bolnike (*one size not fits all*) (18). V skladu s strokovnim znanjem in dobrim poznavanjem bolnikovih težav, njegovega načina življenja, osebnostnih značilnosti, zmožnosti in motivacije, je potrebna fleksibilna in dinamična uporaba vseh terapevtskih veščin in orodij za doseg dolgoročne regulacije teže (19).

4 DIAGNOSTIKA

4.1 SOMATSKA DIAGNOSTIKA

Somatska diagnostika zajema:

- objektivno ugotavljanje telesne višine in teže, oboje izmerimo in se ne zanašamo na subjektivne pacientove podatke,
- izračun indeksa telesne mase (ITM), meritev krvnega tlaka, obsega pasu (OP),
- laboratorijske preiskave,
- pregled trebušnih organov z ultrazvokom (UZ),
- testiranje ščitnične funkcije, UZ ščitnice,
- UZ ovarijev,
- ugotavljanje telesne sestave (npr. z bioimpedančno metodo),
- indirektna kalorimetrija,
- ugotavljanje zapletov in morebitnih spremljajočih bolezni (14).

4.2 PSIHOLOŠKA DIAGNOSTIKA

Podrobna psihološka diagnostika je izrednega pomena pred pričetkom zdravljenja, saj je predpisovanje redukcij-

skih diet pri določenih psiholoških motnjah in predvsem psihiatričnih boleznih kontraindicirano. Pri teh bolnikih je pričakovati tudi nižjo stopnjo adherence v zvezi z dieto in telesno aktivnostjo, pogostejši so tudi prezgodnji izstopi iz obravnave.

V psihološki diagnostiki se opiramo na klasifikacijo DSM V (*The Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition, 2013*) (20) in druga diagnostična orodja za diagnosticiranje najpogostejših z debelostjo povezanih psiholoških motenj in psihiatričnih bolezni (21, 22–24). Te so:

- **Motnje hranjenja (angl. feeding and eating disorders)**

- Ekscesivno prenejedanje
- Nepurgativni tip bulimije
- Kompulzivno prenejedanje
- Prenajedanje pred spanjem
- Nočno hranjenje (motnja hranjenja in motnja spanja)

- **Razpoloženske/nevrotske motnje**

- Anksiozne motnje s paničnimi napadi ali brez, generalizirana anksiozna motnja
- Depresija, bipolarna motnja

- **Psihiatrične bolezni shizoidnega spektra in druge**

- **Novejše motnje:**

- Odvisnost od sladkorja (fruktoze).

5 ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

Cilj osnovnega zdravljenja debelosti (dietoterapija in aktivacijska terapija z vedenjsko kognitivno podporo) je spremenjen odnos bolnika do hrane, hranjenja in telesne aktivnosti, t. i. »sprememba življenjskega sloga«. Ponovno je potrebno poudariti, da ne gre le za svetovanje, kjer bolnika z enim stavkom »podučimo«, da mora manj jesti in se več gibati. Gre za kompleksen postopek zdravljenja, za strukturirano obravnavo, s timskim pristopom, z ustreznimi zastavljenimi cilji. Ti so usmerjeni v dolgoročno zmanjšanje teže, za kar je potrebno ne le »hujšanje«, ampak tudi odprava vzrokov za porast teže v preteklosti. Le z vzročnim zdravljenjem je možno preprečiti recidiv teže po njenem uspešnem zmanjšanju.

Osnovno zdravljenje ima tako dve fazi: prva faza zdravljenja je simptomatska (redukcija in stabilizacija teže), druga pa je faza vzdrževanja teže. Nepopolno izpeljana, kratkoročno usmerjena obravnavo, ima nizko učinkovitost, zelo pogosti so tudi recidivi teže, tudi če je bilo hujšanje uspešno.

Redukcijska dieta in zmerna vsakodnevna telesna aktivnost sta zlata standarda strokovnih smernic za zmanjšanje teže (25, 26). Dieta za hujšanje mora imeti primerno razmerje med hranilnimi sestavinami. Strokovna mnenja glede pomena glikemičnega indeksa obrokov se razlikujejo, a večina meni, da je le-ta v redukcijskih dietah manj pomemben (27). Osnova za načrtovanje energetske porabe s pomočjo telesne aktivnosti so strokovne smernice, upoštevati pa je potrebno bolnikove telesne omejitve. Te so predvsem degenerativne spremembe lokomotornega aparata (npr. osteoartritis kolen) (28), zvišan krvni tlak ter druge bolezni srca in ožilja (29). Telesna aktivnost je še posebej pomembna po hujšanju, v fazi vzdrževanja teže. Med telesno aktivnostjo mišice trošijo energijo iz glikogenskih in maščobnih rezerv. Aerobne aktivnosti, hoja, tek in kolesarjenje so najprimernejša oblika vadbe za zmanjšanje maščobne mase, vadba za moč pa za povečanje mišične mase (30, 31). Vedenjsko kognitivna oz. bihevioralna terapija (32) ima pomembno mesto v zdravljenju debelosti, kot samostojna ali kot podporna terapija ob redukcijski dieti in telesni aktivnosti (33, 34) ali farmakoterapiji (35, 36), in to pri vseh starostnih skupinah. Še posebej poudarjajo pomen psihološke podpore v dolgoročnem vzdrževanju teže in preprečevanju relapsa po hujšanju (37).

Timsko obravnavo debelosti na sekundarnem nivoju izvajajo: specialist internist, ki mora imeti dodatna znanja s področja dietetike in psihologije hranjenja, klinični dietetik, psiholog, psihoterapevt, medicinska sestra, ki ima tudi znanja s področja zdravstvene vzgoje, ter aktivacijski terapevt, ki ima izkušnje s področja kineziterapije pri bolnikih s kroničnimi boleznimi.

Internistična obravnava obsega spremljanje somatskih parametrov ob hujšanju in prilagajanje farmakoterapije zapletov debelosti ter sodelovanje s kliničnim dietetikom pri programiranju ustrezne diete. Prav tako pomembno je sodelovanje internista s psihologom in aktivacijskim terapevtom.

Osnovna obravnava bolnikov z debelostjo ima nekatere omejitve. Pri nemotiviranih bolnikih in bolnikih s psihiatričnimi boleznimi, kjer je hiperfagija eden od znakov osnovne bolezni ali pa je iatrogena (posledica farmakološkega zdravljenja), je pričakovati nizko adherenco v zvezi z izvedbo diete in telesne aktivnosti. Večinoma lahko pri teh bolnikih dosežemo le minimalni cilj – to je preprečitev nadaljnjega porasta teže. Omejitve za celovito obravnavo so tudi hujša lokomotorna prizadetost ter bolezni srca, ki onemogočajo ustrezno telesno aktivnost. Tem bolnikom lahko predpišemo ustrezno redukcijsko dieto, kar je dolgoročno večinoma manj učinkovito, zato je potreben tehten razmislek o uporabi adjuvantnih oblik zdravljenja debelosti.

5.1 DIETOTERAPIJA DEBELOSTI

Strokovna priporočila na področju dietoterapije debelosti poudarjajo predvsem dobre učinke mediteranske, DASH (*Dietary Approaches to Stop Hypertension*) in MIND (*Mediterranean-DASH Diet Intervention for Neurodegenerative Delay*) diete, ne dajejo pa prednosti nobeni od strokovno utemeljenih diet, saj ne obstaja dieta, ki bi bila idealna za vse bolnike (38, 39).

V ZDA obstajajo orodja, ki jih lahko uporabljamo v zdravstveno-vzgojne namene (npr. MyPlate). Najučinkovitejši pristop v dietoterapiji debelosti je predpis individualno oblikovanega strukturiranega jedilnika v obliki recepture, kar zahteva poznavanje orodij za izračun hranilnih in energijskih potreb, razumevanje vpliva okusa in sestave obroka na občutek sitosti in nasitenosti (40) ter upoštevanje posebnosti in omejitev, ki jih ob debelosti zahtevajo pridružene bolezni (npr. sladkorna bolezen tipa 2, hipertenzija), to so zmanjšanje vnosa jedilne soli, celokupnega holesterola, enostavnih sladkorjev in škroba.

V fazi hujšanja bolnikom predpišemo redukcijsko dieto iz skupine nizkoenergijskih diet (*low energy diets*, LED), kar je za ženske v povprečju 1500 kcal, za moške pa 1800 kcal ali več, predvsem pa se ravnamo po pravilu DEO (dnevne energijskega odvzema), ki naj bo vsaj 500 kcal. Zelo nizkoenergijske redukcijske diete (*very low energy diets*, VLED) z manj kot 1000 kcal priporočajo izjemoma in pri posebnih indikacijah (41).

Pri izdelavi strukturiranega jedilnika sodelujeta zdravnik in klinični dietetik. Klinični dietetik v simptomatski fazi zdravljenja bolnikom nudi aktivno pomoč pri izvedbi dietnega jedilnika in izvaja osnovno edukacijo hranoslovja, ob čemer ima pomembno mesto motivacijski intervju ter občasna evalvacija adherence s pomočjo t. i. nutritivne analize. V tej fazi ima individualna obravnava, ki naj poteka vsaj 2–3 mesece enkrat tedensko, prednosti pred skupinsko. Zgolj zdravstveno-vzgojni pristop s posredovanji splošnih prehranskih navodil v skupinskih delavnicah je neučinkovit in ne prispeva k povečanju adherence. Klinične izkušnje z bolniki z debelostjo kažejo kot najprimernejši in najbolj učinkovit naslednji postopek glede diet: v simptomatski fazi za 6–8 mesecev predpišemo redukcijsko dieto z ustreznim dnevnim energijskim odvzemom (DEO \geq 500 kcal), ki ima sledečo sestavo makrohranil: 15 % beljakovin (1–1,2 g/kg telesne mase), 50 % ogljikovih hidratov, 35 % maščob. Po 6–8 mesecih je potreben postopni prehod na izoenergijsko dieto, tudi v tej fazi naj bolnika dovolj pogosto in vsaj 4 mesece spremlja klinični dietetik. Pri izdelavi uravnoteženega jedilnika za stabilizacijo teže je potrebno upoštevati biološko adaptacijo na



dalj časa trajajočo restrikcijo energijskega vnosa oz. slediti zakonitostim energijske homeostaze (42).

5.2 AKTIVACIJSKA (GIBALNA ALI KINEZI) TERAPIJA

V obravnavi debelosti ima telesna aktivnost zelo pomembno mesto. Aerobne oblike aktivnosti (hoja, hoja s palicami, uporaba sobnega ali zunanega kolesa, plavanje ...) lahko bolnik v skladu z navodili vsaj 5-krat tedensko izvaja sam. Vadba za mišično moč, koordinacijo, gibljivost hrbtenice in sklepov pa naj poteka v obliki strokovno vodene vadbe vsaj enkrat tedensko. Pred pričetkom vadbe je potrebna ocena bolnikovega stanja, vsaj enkrat na dva meseca pa ocena njegovega napredka. Vadbo naj vodi športni pedagog – aktivacijski terapevt z ustreznimi dodatnimi znanji. Ameriško združenje za srce in Ameriški kolegij za športno medicino priporočata aerobno vadbo v trajanju 45 minut 5-krat tedensko ter vadbo za mišično moč v trajanju 20–30 minut 3-krat tedensko (31).

5.3 VEDENJSKO KOGNITIVNA TERAPIJA

V simptomatski fazi zdravljenja debelosti je vedenjsko kognitivna terapija, ki naj jo izvaja psiholog z dodatnimi znanji, ključnega pomena za vzdrževanje bolnikove motivacije za vztrajanje v procesu zdravljenja in ponotranjanje motivacije za dolgoročno spremembo prehransko-gibalnega vzorca (44). Poteka lahko individualno ali skupinsko, klinične izkušnje pa kažejo, da je skupinska obravnava, ki naj traja vsaj 20 zaporednih tednov, uspešnejša. V skladu s strokovnimi smernicami je pri motivacijskem upadu ali zastoju v zmanjševanju teže vedenjsko kognitivno terapijo potrebno intenzivirati.

Ključne postavke vedenjsko kognitivne terapije zajemajo:

- *self monitoring* (»samospremljanje«),
- prepoznavanje in detekcijo sprožilcev k hranjenju,
- kontrolo prehranskih zdrsov,
- emocionalni *coping*,
- socialno podporo,
- kognitivno restrukturacijo (korekcijo napačnih prepričanj) (33).

Vsakega bolnika z debelostjo, ki je zaključil simptomatsko fazo zdravljenja, bi bilo za uspešno dolgoročno ohranjanje teže potrebno spremljati vsaj še 5 let. Tudi v tej fazi je potrebna v bolnika usmerjena, individualizirana in strukturirana

obrnava. Recidivi teže so po petih letih uspešnega vzdrževanja teže redki, a je ne glede na to priporočljivo doživljenjsko spremljanje. Tudi v fazi vzdrževanja teže ima psihološka obravnava pomembno mesto. Pristopi, ki jih v tej fazi uporabljamo, so psihodinamska psihoterapija (individualna ali skupinska), suportivna psihoterapija (individualna ali skupinska) in neredko tudi partnerska terapija.

V Sloveniji standardov in normativov za specialistično celovito obravnavo debelosti nimamo. Obravnava debelosti zahteva namreč drugačno sestavo tima, kot je predpisana za internistično dejavnost. Da bi bila taka obravnava v celoti financirana iz obveznega zdravstvenega zavarovanja, bo v Sloveniji potrebnih kar nekaj sistemskih sprememb.

6 USPEŠNOST ZDRAVLJENJA DEBELOSTI

Ameriško dietetično združenje (*American Dietetic Association*) izpostavlja problematiko nizke uspešnosti dietnih strategij za hujšanje in veliko pogostnost recidivov teže. Za izboljšanje dolgoročne prognoze priporoča doživljenjsko spremembo prehranskega in gibalnega vedenjskega vzorca (44). Priporoča tudi večstopenjsko obravnavo bolnikov ter poudarja potrebo po poglobljenem znanju na področju dietoterapije ter po oblikovanju novih postopkov zdravljenja (44).

Relaps ali recidiv teže ter nizka dolgoročna uspešnost zdravljenja predstavljata velik problem v obravnavi debelosti. Najpogostejši dejavniki, ki pogojujejo porast teže po uspešnem hujšanju, so biološki in psihološki, ne gre pa zanemariti neustrezne obravnave ali prezgodnjega izstopa iz obravnave, kjer je vzrok na strani pacienta (t. i. *dropout*) kot pomembnih vzrokov za recidiv teže.

7 ZAKLJUČEK

V številnih raziskavah, v katerih so prikazani učinki različnih veljavnih nekirurških pristopov obravnave bolnikov z debelostjo, večinoma ugotavljajo nizek dolgoročni učinek zdravljenja na težo. Stroka ob tem postopoma prepoznava potrebo po novih znanjih in pristopih za uspešnejšo obravnavo debelosti. Tako so leta 2012 v ZDA uvedli dopolnilno

specializacijo zdravnikov, usmerjenih v zdravljenje debelosti, s posebnim poudarkom na znanjih s področja dietetike in zdravljenja z zdravili. V bodoče bo temu potrebno dodati še obvladanje različnih psiholoških pristopov. Glede na veljavne psihološke teorije prenehanja (19, 44, 45) vedenjsko kognitivna terapija namreč ni vedno najprimernejša. Za učinkovitejšo preventivo relapsa teže novejša raziskava utemeljuje individualiziran, v pacienta usmerjen pristop (46) ter kontinuirano, strukturirano obravnavo tudi v fazi vzdrževanja teže po hujšanju (47).

8 LITERATURA

- Pi-Sunyer FX, Becker DM, Boucharde C, Carleton RA, Colditz GA et al. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults. NIH Publications. 1998; 98: 4083.
- North American Association for the Study of Obesity, National Heart, Blood Institute, National Institutes of Health (US), NHLBI Obesity Education Initiative. *The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults*. National Institutes of Health, National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI Obesity Education Initiative, North American Association for the Study of Obesity; 2000.
- NICE National Institute for Health and Care Excellence. *Obesity Guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children*. NICE clinical guideline. 2006; 43, last modified: 2014: 1–77.
- Brown TJ. *Obesity: guidance on the prevention, identification, assessment and management of overweight and obesity in adults and children*. NICE Clinical Guideline 43. National Institute for Health and Clinical Excellence, 2006.
- Butland B, Jebb S, Kopelman P, McPherson K, Thomas S, Mardell J et al. *Foresight. Tackling obesities: future choices. Project report. Foresight. Tackling obesities: future choices. Project report*. 2007.
- Mellin AE, Neumark-Sztainer D, Story M, Ireland M, Resnick MD. *Unhealthy behaviors and psychosocial difficulties among overweight adolescents: the potential impact of familial factors*. *Journal of Adolescent Health*. 2002; 31(2): 145-153.
- Puhl RM, Brownell KD. *Psychosocial origins of obesity stigma: toward changing a powerful and pervasive bias*. *Obesity Reviews*. 2003; 4(4): 213-227.
- Zametkin AJ, Zoon CK, Klein HW, Munson S. *Psychiatric aspects of child and adolescent obesity: a review of the past 10 years*. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*. 2004; 43(2): 134-150.
- Williams GC, Grow VM, Freedman ZR, Ryan RM, Deci EL. *Motivational predictors of weight loss and weight-loss maintenance*. *Journal of Personality and Social Psychology*. 1996; 70(1): 115.
- Dickey RA, Bartuska DG, Bray GW, Callaway CW, Davidson ET, et al. *AACE/ACE Position statement on the prevention, diagnosis, and treatment of obesity (1998 revision)*. *Endocr Pract*. 1998; 4(5): 297-350.
- Jensen MD, Ryan D, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG et al. *2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults*. *A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society*. *Journal of the American College of Cardiology*. 2014; 63(25): 2985-3023.
- American Medical Association: *AMA Adopts New Policies on Second Day of Voting at Annual Meeting*. 2013. <http://www.ama-assn.org/ama/pub/news/news/2013/2013-06-18-new-ama-policies-annual-meeting.page> nov17,2013.
- Garvey W, Garber A, Mechanick J, Bray G, Dagogo-Jack S, et al. *American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease*. *Endocrine Practice*. 2014;20(9):977-89.
- Yumuk V, Tsigos K, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. *European Guidelines for Obesity Management in Adults*. *Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity*. *Obes Facts* 2015;8:402–424.
- Stunkard AJ, Grace WJ, Wolff HG. *The night-eating syndrome: a pattern of food intake among certain obese patients*. *The American Journal of Medicine*. 1955; 19(1): 78-86.
- Bruch H. *Psychological aspects of overeating and obesity*. *Psychosomatics*. 1964; 5(5): 269-274.
- Van der Valk, ES, van den Akker, ELT, Savas, M, et al. *A comprehensive diagnostic approach to detect underlying causes of obesity in adults*. *Obesity Reviews*. 2019; 20: 795–804.
- Field AE, Inge TH, Belle SH, Johnson GS, Wahed AS, Pories W, et al. *Association of Obesity Subtypes in the Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery Study and 3-Year Postoperative Weight Change*. *Obesity*. 2018; 26(12): 1931–1937.
- Elfhag K. *Rorschach personality characteristics in obesity, eating behaviour and treatment outcome*. Obesity unit, department of medicine Huddinge University Hospital. Thesis. Stockholm. Karolinska institutet, 2003.
- American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub. 2013.
- Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. *An inventory for measuring depression*. *Arch Gen Psychiatry*. 1961 Jun; 4:561-71.
- Beck AT, Steer RA, Brown GK. *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. Psychological Corporation 1996.
- Schaefer LM, Crosby RD, Machado PPP. *A systematic review of instruments for the assessment of eating disorders among adults*. *Curr Opin Psychiatry*. 2021 Nov;34(6) 543-562.
- Gearhardt AN, Corbin WR, Brownell KD. *Preliminary validation of the Yale Food Addiction Scale*. *Appetite*. 2009 Apr;52(2):430-436.
- Mozaffarian D, Ludwig DS. *The 2015 US Dietary Guidelines: lifting the ban on total dietary fat*. *JAMA*. 2015; 313(24): 2421-2422.
- Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK. *American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults*. *American College of Sports Medicine and Science in Sports and Exercise*. 2009; 41(2): 459-471.
- Sloth B, Krog-Mikkelsen I, Flint A, Tetens I, Björck I, et al. *No difference in body weight decrease between a low-glycemic-index and a high-glycemic-index diet but reduced LDL*



- cholesterol after 10-wk ad libitum intake of the low-glycemic-index diet. *Am J Clin Nutr.* 2004; 80: 337– 347.
28. Sevick MA, Ettinger WH Jr, Pahor M, Williamson JD. Exercise and Dietary Weight Loss in Overweight and Obese Older Adults With Knee Osteoarthritis. *Arthritis and Rheumatism.* 2004; 50(5): 1501–1510.
 29. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *European Heart Journal.* 2007; 28(19): 2375-2414.
 30. Hansen D, Dendale P, Berger J, van Loon LJC. The Effects of Exercise Training on Fat-Mass Loss in Obese Patients during Energy Intake Restriction. *Sports Medicine.* 2007; 37(1): 31-46.
 31. Haskell WL, Lee IM, Pate RR, Powell KE, Blair SN, et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 116(9): 1081.
 32. Fabricatore AN. Behavior Therapy and Cognitive-Behavioral Therapy of Obesity: Is There a Difference? *Journal of the American Dietetic Association.* 2007; 107(1): 92–99.
 33. Dalle Grave R, Calugi S, Centis E, El Ghoch M, Marchesini G. Cognitive-behavioral strategies to increase the adherence to exercise in the management of obesity. *Journal of Obesity.* 2011;2011:348293.
 34. Wadden TA, Tronieri JS, Butryn M. Lifestyle modification approaches for the treatment of obesity in adults. *American Psychologist.* 2020; 75(2): 235 – 251.
 35. Berkowitz RI, Wadden TA, Tershakovec AM, Cronquist JL. Behavior Therapy and Sibutramine for the Treatment of Adolescent Obesity. *A Randomized Controlled Trial.* *JAMA.* 2003; 289(14): 1805-1812.
 36. Wadden TA, Walsh OA, Berkowitz RI, Chao AM, Alamuddin N, Gruber K, et al. Intensive Behavioral Therapy for Obesity Combined with Liraglutide 3.0 mg: A Randomized Controlled Trial. *Obesity (Silver Spring).* 2019 Jan;27(1):75-86.
 37. Dombrowski SU, Knittle K, Avenell A, Araújo-Soares V, Snihotta FF. Long term maintenance of weight loss with non-surgical interventions in obese adults: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ.* 2014; 348: g2646
 38. Your guide to lowering your blood pressure with DASH. DASH eating plan. NIH Publication No. 06-4082. Originally Printed 1998 Revised April 2006.
 39. Nicklas TA, O'Neil CE. Development of the SoFAS (Solid Fats and Added Sugars) Concept: The 2010 Dietary Guidelines for Americans. *Advances in Nutrition: An International Review Journal.* 2015; 6(3): 368S-375S.
 40. Benelam, B. Satiety, satiety and their effects on eating behaviour. *Nutrition Bulletin,* 2009; 34: 126-173.
 41. Astrup A. Dietary approaches to reducing body weight. *Baillieres Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 1999 Apr;13(1):109-120.
 42. Ochner CN, Barrios DM, Lee CD, Pi-Sunyer FX. Biological mechanisms that promote weight regain following weight loss in obese humans. *Physiology & Behavior.* 2013; 120: 106-113.
 43. Seagle HM, Strain GW, Makris A, Reeves RS. Position of the American Dietetic Association: weight management. *Journal of the American Dietetic Association.* 2009; 109(2): 330-346.
 44. Van Strien T, Frijters JE, Bergers G, Defares PB. The Dutch Eating Behavior Questionnaire (DEBQ) for assessment of restrained, emotional, and external eating behavior. *International Journal of Eating Disorders.* 1986; 5(2): 295-315.
 45. Elfthag K, Carlsson AM, Rössner S. Subgrouping in obesity based on Rorschach personality characteristics. *Scandinavian Journal of Psychology.* 2003; 44(5): 399-407.
 46. Fisser K, Watts S, Bradbury K, Lewith G. Investigating a multidisciplinary and patient-centred approach to obesity. *European Journal of Integrative Medicine.* 2012; 4(2): e219-e222.
 47. MacLean PS, Wing RR, Davidson T, Epstein L, Goodpaster B, et al. NIH working group report: innovative research to improve maintenance of weight loss. *Obesity.* 2015; 23(1): 7-15.

VLOGA LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA PRI OBRAVNAVI DEBELOSTI

COMMUNITY PHARMACIST'S CONTRIBUTION TO OBESITY MANAGEMENT

AVTOR / AUTHOR:

Bojan Madjar, mag. farm. spec.

*Javni zavod Pomurske lekarnе Murska Sobota,
Kocljeva ulica 2, 9000 Murska Sobota*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: bojan.madjar@pomurske-lekarne.si

1 UVOD

Svetovna zdravstvena organizacija (SZO) je debelost razglasila za enega največjih javnozdravstvenih izzivov 21. stoletja. Od leta 1997, ko je SZO debelost uvrstila med bolezni, se število debelih prebivalcev še naprej povečuje. Tudi v Sloveniji se je razširjenost debelosti leta 2019 povečala na 19,9 % (1). S hujšanjem običajno ne želimo doseči le izboljšanja počutja in doseganja pozitivne (telesne) sa-

POVZETEK

Lekarniški farmacevt ima lahko pri spopadanju z epidemijo debelosti pomembno vlogo. Razpolaga s celovitim znanjem o etiologiji bolezni, dejavnih tveganja, preventivi, obvladovanju in zdravljenju debelosti ter je ustrezno usposobljen za izvajanje osnovnih telesnih meritev, svetovanje glede zdravljenja z zdravili, kakor tudi uporabe drugih izdelkov. Z dodatnim usposabljanjem lahko pridobi kompetence za svetovanje o prehrani in telesni aktivnosti in tako samostojno ali v timu z drugimi strokovnjaki sodeluje v programih hujšanja. Program obvladovanja debelosti je lahko vključen v veljavne protokole za izvajanje drugih storitev, npr. farmacevtske skrbi pri sladkorni bolezni in arterijski hipertenziji ali pregleda uporabe zdravil. V okviru svetovanja glede uporabe zdravil ali drugih izdelkov nudi informacije pacientom in drugim zdravstvenim delavcem. Ocena primernosti farmakoterapije v luči pridobivanja telesne mase in/ali zdravljenja debelosti je lahko del farmakoterapijskega pregleda.

KLJUČNE BESEDE:

čezmerna telesna masa, debelost, lekarna, svetovanje

ABSTRACT

The community pharmacist can play an important role in tackling the obesity epidemic. He has comprehensive knowledge of the aetiology of the disease, risk factors, prevention, management and treatment of obesity and is sufficiently qualified to perform basic body measurements advise on drug treatment and the use of other products. With additional training, he can acquire the competence to advise on nutrition and physical activity and thus participate, either independently or in a team with other experts, in weight loss programmes. An obesity management programme can be included in existing protocols of other services, such as pharmaceutical care for diabetes and arterial hypertension or medicines use review. The community pharmacist provides information to patients and other healthcare professionals on the use of medicines or other products. Assessing the appropriateness of pharmacotherapy, considering weight gain



and/or treatment of obesity, may be part of the pharmacotherapy review.

KEY WORDS:

obesity, obesity management, community pharmacy, overweight

mopodobe, temveč tudi zmanjšanje tveganja za številne bolezni, ki jih debelost povečuje, npr. metabolni sindrom, srčno-žilne bolezni in druge. V prispevku so predstavljena izhodišča o debelosti, ki jih mora poznati farmacevt, ter pristopi zdravljenja, vključno z zdravili in drugimi izdelki. Predstavljene so tudi različne vloge lekarniškega farmacevta pri obravnavi debelosti in hujšanju.

2 OPREDELITEV DEBELOSTI IN POSLEDIC ZA ZDRAVJE

Prehranjenost posameznika ocenjujemo z indeksom telesne mase (ITM), ki je razmerje med izmerjeno telesno maso (izraženo v kilogramih) in kvadratom izmerjene telesne višine (izraženo v metrih na kvadrat) (2). V preglednici 1 prikazujemo kategorije prehranjenosti glede na ITM pri odraslih Evropejcih.

Prevelika telesna masa zelo poveča tveganje za razvoj številnih nenalezljivih bolezni, kot so bolezni srca in ožilja, sladkorna bolezen in rak (3). S tveganjem za presnovne in srčno-žilne bolezni je povezano kopičenje maščobe v trebušni votlini, ki ga je mogoče dovolj dobro oceniti z obsegom pasu (4). V preglednici 2 prikazujemo kategorije glede obsega pasu in priporočljivo ukrepanje za zmanjšanje tve-

ganja srčno-žilnih bolezni. Prevelika telesna masa poveča tudi tveganje za pljučne bolezni (npr. obstruktivna pljučna apneja), bolezni prebavil (npr. nealkoholna zamaščenost jeter ali gastroezofagealna refluksna bolezen), bolezni rodil (npr. sindrom policističnih jajčnikov) itd. (3). Te bolezni pripomorejo k skrajšanju življenjske dobe, slabši kakovosti življenja in invalidnosti (1, 2).

Na razvoj debelosti vpliva preplet več dejavnikov, eden od njih so zdravila. Ob zdravljenju z nekaterimi zdravili se namreč lahko kot neželeni učinek izrazi pridobivanje telesne mase ali redistribucija telesne maščobe. Primer so nekatera zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni (npr. inzulin, sulfonilsečnine) ali srčno-žilnih bolezni (npr. nekateri antagonisti adrenergičnih receptorjev beta). Povečanje telesne mase in/ali lipodistrofijo lahko zaznamo pri zdravljenju z nekaterimi zdravili z delovanjem na živčevje (npr. nekateri antidepresivi, antipsihotiki, antiepileptiki), pri zdravljenju z zdravili za zdravljenje infekcij s HIV in pri glukokortikoidih (5, 6).

3 ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

K zdravljenju debelosti pristopimo z namenom preprečevanja oziroma zdravljenja zapletov in spremljajočih bolezni. Z zmanjšanjem prevelike telesne mase pa se borimo tudi proti stigmatizaciji, izboljšamo dobro počutje, dosežemo pozitivno telesno podobo in s tem pozitivno samopodobo. K zdravljenju debelosti praviloma pristopamo stopenjsko. To vključuje:

- spremembe življenjskega sloga (prilagoditev telesne dejavnosti, prehrane in vedenja),

Preglednica 1: Kategorije prehranjenosti glede na indeks telesne mase pri odraslih Evropejcih (2).

Table 1: Body mass index cut-off points in European adults (2).

Kategorija prehranjenosti	ITM (kg/m ²)
Premajhna telesna masa	< 18,5
Normalna telesna masa	18,5–24,9
Čezmerna telesna masa	25,0–29,9
Debelost	≥ 30
Debelost razreda I	30,0–34,9
Debelost razreda II	35,0–39,9
Debelost razreda III	≥ 40

Preglednica 2: Kategorije ocene kopičenja visceralne maščobe glede na obseg pasu in priporočila glede ukrepanja za obvladovanje tveganja srčno-žilnih bolezni (2, 4).

Table 2: Assessment categories of visceral fat accumulation by waist circumference and recommendations for action to manage cardiovascular disease risk (2, 4).

Kategorija	Spol		Ukrep
	Moški	Ženska	
Normalna vrednost	< 94 cm	< 80 cm	ohranitev telesne mase
Povišana vrednost	94–102 cm	80–88 cm	zmanjšanje ali vsaj preprečitev nadaljnjega pridobivanja telesne mase
Previsoka vrednost	≥ 102 cm	≥ 88 cm	zmanjšanje telesne mase

- zdravljenje z zdravili,
- kirurško zdravljenje (1).

Spremembe življenjskega sloga (npr. prilagoditev prehrane z zmanjšanjem energijskega vnosa in povečanje telesne aktivnosti) vključimo v vseh primerih, ne glede na obseg prehranjenosti posameznika (vrednost ITM). Lahko gre za edini začetni pristop k hujšanju ali v kombinaciji z zdravili za hujšanje ali bariatrično operacijo (1). Debelost je kronična bolezen, zaradi česar je treba ukrepe za obvladovanje telesne mase izvajati vse življenje. To pomeni, da je potrebno v vsakdan uvesti in vzdrževati spremenjen način življenja. V Evropski uniji so za zdravljenje debelosti odobrena zdravila z naslednjimi učinkovinami:

- **orlistat** (zaviralec lipaz),
- **naltrekson/bupropion** (opioidni antagonist/zaviralec ponovnega privzema dopamina in noradrenalina),
- **liraglutid, semaglutid** (analoga glukagonu podobnega peptida 1) (1).

Trg ponuja številne izdelke z različnimi sestavinami, za katere proizvajalci trdijo, da zmanjšajo absorpcijo hranil (npr. maščob, ogljikovih hidratov), apetit, telesno maščobo in maso ali povečajo metabolizem ali termogenezo (7). V nadaljevanju predstavljamo sestavine, za katere Urad za prehranska dopolnila (*Office of Dietary Supplements*), ki je del ameriškega Nacionalnega inštituta za zdravje (*National Institutes of Health*), navaja, da so v kliničnih raziskavah zaznali učinek na telesno maso (7):

- **Afriški mango** (*Irvingia gabonensis*): naj bi zaviral adipogenezo in zniževal serumsko raven leptina. Pri uporabi odmerkov do 3,15 g na dan v obdobju 10 tednov ni poročil o varnostnih pomislekih. Malo manjših kliničnih raziskav nakazuje na možno majhno zmanjšanje telesne mase in obsega pasu (7).

- **Beli fižol** (*Phaseolus vulgaris*): Pripisujejo mu zaviranje absorpcije ogljikovih hidratov in zaviranje apetita. V odmerkih do 3 g ekstrakta na dan praviloma ne predstavlja tveganja za zdravje, v večjih odmerkih lahko povzroča glavobol in težave v prebavnem sistemu (npr. mehko blato, flatulenca, zaprtje). Nekaj kliničnih raziskav nakazuje na majhen vpliv na telesno maso in maščobo (7, 8).
- **Fukoksantin:** Poveča porabo energije in oksidacijo maščobnih kislin, zavira diferenciacijo adipocitov in kopičenje lipidov. V klinični raziskavi, kjer so 16 tednov uporabljali dnevni odmerek 2,4 mg, niso poročali o varnostnih pomislekih. Zaenkrat je premalo raziskav izvedenih za trdne zaključke (9).
- **Garcinija** (*Garcinia cambogia*): Zavira lipogenezo in zmanjša apetit. Poročani neželeni učinki: glavobol, slabost, simptomi zgornjih dihalnih poti, gastrointestinalni simptomi. Nekateri posamezniki, ki so uživali prehranska dopolnila z izvlečki garcinije, so razvili poškodbo jeter, zaradi kombinacije sestavin pa ni bilo povsem jasno, katera od sestavin je bila za to odgovorna (7). Izvedenih je bilo več kratkotrajnih kliničnih raziskav različne metodološke kakovosti, ki kažejo na malo ali nič vpliva na telesno maso (10).
- **Glukomanan:** Poveča občutek sitosti in polnosti, podaljša čas praznjenja želodca. V EU je potrjena zdravstvena trditev: »Glukomanan ob energijsko omejeni prehrani prispeva k zmanjšanju telesne teže«. Učinek se doseže, če se zaužije dnevno tri odmerke po 1 g z 1–2 kozarcema vode pred obroki in ob energijsko omejeni prehrani (11). Treba je opozoriti na nevarnost zadušitve (zaradi nabrekanja), do katere lahko pride pri ljudeh s težavami pri požiranju ali ob zaužitju z nezadostno količino tekočine. Svetuje se zaužitje z veliko vode, da snov do-



seže želodec (12). Uporaba glukomanana lahko povzroči težave v prebavnem traktu, npr. napenjanje, zaprtje, diareja, flatulenca, nelagodje v trebuhu. Izsledki raziskav navajajo majhen učinek na telesno maso (7, 13).

- **Grenka pomaranča** (*Citrus aurantium*): Glavna biološko aktivna spojina je sinefrin, ki je strukturno podoben prepoedanemu efedrinu in ima zato tudi podobne stimulative učinke. Deluje na centralni živčni sistem in je ponekod v Evropi (npr. na Švedskem) v odmerkih nad 20 mg/dan razvrščen kot zdravilo. Grenka pomaranča lahko nekoliko poveča porabo energije, lipolizo in nekoliko zmanjša apetit. Uživanje prehranskih dopolnil s sinefrinom bi lahko povečalo tveganje za težave s srčno-žilnim sistemom (zvišan krvni tlak, tahikardije, aritmije, miokardni infarkt). Težave se povečajo ob sočasnem uživanju kofeina, zato kombinacijo odsvetujemo. Izvedene so bile majhne klinične raziskave slabše metodološke kakovosti. Na podlagi teh lahko sklepamo na možno povečanje hitrosti presnove v mirovanju in porabe energije, nepojasnjeni pa so rezultati glede učinka na telesno maso (7, 14). V farmakokinetični klinični raziskavi niso zaznali vpliva grenke pomaranče v obliki prehranskega dopolnila na CYP1A2, CYP2E1 ali CYP2D6. Glede vpliva na CYP3A4 so na voljo nasprotujoči si rezultati, kar si lahko razlagamo z razlikami v aktivnih sestavinah različnih pripravkov (15).
- **Hitosan**: Pripisujejo mu lastnosti vezanja maščob v prebavnem sistemu. Spremljali so odmerjanje 0,24–15 g/dan, pri katerem so zabeležili občasne težave, predvsem v prebavnem sistemu (napihovanje, blaga slabost, zaprtje, slaba prebava, ipd.). Alergični na morske sadeže imajo lahko z alergijami povezane težave. Izvedene majhne klinične raziskave, večinoma slabe metodološke kvalitete, kažejo da hitosan veže zelo majhno količino maščob, kar ima majhen učinek na izgubo telesne mase (7, 16).
- **L-karnitin**: Poveča oksidacijo maščobnih kislin. Poročali so o naslednjih neželenih učinkih: slabost, bruhanje, diareja, abdominalni krči, vonj telesa po ribah. Izvedenih je bilo nekaj kliničnih raziskav, kjer so izgubo telesne mase spremljali kot sekundarni izid. Možno je majhno zmanjšanje telesne mase (7, 17).
- **Kofein**: Stimulira centralni živčni sistem, poveča termogenezo in oksidacijo maščob. Pri odraslih je uporaba v odmerkih do 400–500 mg na dan relativno varna. Predvsem v večjih odmerkih lahko povzroči nervozo, tesnobo, slabost, bruhanje, pospešeno bitje srca in vpliva na vzorec spanja. Na voljo so rezultati kratkotrajnih kliničnih raziskav, ki kažejo na morebiten majhen vpliv na telesno maso (7).
- **Konjugirana linolna kislina**: Poveča lipolizo, zmanjša lipogenezo, pospešuje apoptozo v adipoznem tkivu. Poročali so o naslednjih neželenih učinkih: nelagodje in bolečine v prebavilih, zaprtje, diareja, zmeščano blato, dispepsija in možni neželeni učinki na lipide v krvi in homeostazo glukoze. Opisani pa so tudi primeri akutnega hepatitisa. Na podlagi več kliničnih raziskav sklepamo na majhen učinek na telesno maso in telesno maščobo (7, 18).
- **Krom**: Naj bi spodbujal izgubo maščobe, preko manjšega apetita vplival na manjši vnos hrane, zmanjšal raven lakote in željo po maščobah. Za priporočene vnose ni poročil o varnostnih pomislekih. Poročani neželeni učinki: glavobol, vodeno blato, zaprtje, šibkost, vrtoglavica, slabost, bruhanje in urtikarija (koprivnica). Rezultati več kliničnih raziskav različne metodološke kakovosti nakazujejo na minimalen učinek na telesno maso in telesno maščobo (7, 19, 20).
- **Malinovi ketoni**: Vplivajo na presnovo maščob. Obstaja sicer raziskava na ljudeh, kjer so ugotavljali učinke izdelka, ki je vseboval več sestavin s potencialnim vplivom na telesno maso, kar onemogoča trdne zaključke (21).
- **Probiotiki**: Spremenijo črevesno mikrobioto, vplivajo na pridobivanje hranil in energije iz hrane ter porabo energije. Za zdrave posameznike ni poročil o varnostnih pomislekih. Poročani neželeni učinki: gastrointestinalni simptomi (npr. napenjanje). Klinične raziskave vpliva probiotikov na telesno maso so vključevale različne vrste probiotikov, največ raziskav je bilo na bakterijah iz rodu *Lactobacillus*. Rezultati kliničnih raziskav glede učinka na telesno maščobo, obseg pasu in bokov ter telesno maso, niso enotni (7, 22).
- **Zelena kava – ekstrakt** (*Coffea arabica*, *Coffea canephora*, *Coffea robusta*): Zavira kopičenje maščobe in vpliva na presnovo glukoze. Poročali so o nekaj varnostnih pomislekih pri odmerjanju do 200 mg/dan v trajanju do 12 tednov. Poročani neželeni učinki: glavobol in okužbe sečil (7). Izvedli so malo kliničnih raziskav, vse so bile metodološke slabe kakovosti. Ugotovitev raziskav je: možen majhen vpliv na telesno maso (23).
- **Zeleni čaj** (*Camellia sinensis*): Poveča porabo energije in oksidacijo maščob, zmanjša lipogenezo in absorpcijo maščob. Uživanje zelenega čaja ni povezano s tveganji za zdravje. Kar pa ne velja za izvlečke, ki se zelo razlikujejo po kakovosti in vsebnosti polifenolnih snovi, imenovanih katehini. Ti lahko predstavljajo tveganje za zdravje, predvsem se dolgotrajno uživanje ali uživanje velikih odmerkov takih izdelkov povezuje s poškodbami jeter. Dnevna količina zaužitega obroka živila z izvlečkom zelenega čaja naj

ne preseže 800 mg (-)-epigalokatehin-3-galata. Poleg poškodb jeter so poročali o zaprtju, nelagodju v trebuhu, slabosti in povečanju krvnega tlaka. Izdelke z izvlečkom zelenega čaja odsvetujemo nosečnicam ali doječim materam in otrokom, mlajšim od 18 let (24). Opravljenih je bilo več kliničnih raziskav dobre metodološke kvalitete s katehini iz zelenega čaja z ali brez kofeina. Možen je majhen učinek na telesno maso (25, 26).

Navedeni vir (7) navaja poleg omenjenih še druge sestavine (beta-glukani, gvarjev gumi, *Hoodia gordonii*, indijska kopriva (*Coleus forskohlii*), johimbin, kalcij, kapsaicin, piruvat, vitamin D), ki jih nismo navedli, ker rezultati raziskav niso potrdili vpliva na telesno maso ali (maloštevilne) raziskave ne zagotavljajo trdnih zaključkov.

Čeprav rezultati nekaterih raziskav kažejo na možnost učinka na telesno maso, pa je ob tem potrebno upoštevati nekatera dejstva, npr. da so dosegljivi podatki o učinkovitosti izdelkov, ki vsebujejo te sestavine precej skopi, pa tudi da trditve o učinkovitosti pogosto slonijo na raziskavah na živalih ali laboratorijskih raziskavah (*in vitro*) (7). Maloštevilne raziskave na ljudeh imajo številne omejitve, recimo v velikosti vzorca, trajanju, primerni statistični analizi itd., kar pomembno omejuje moč dokazov. Poleg tega imamo na voljo bodisi podatke o učinkih ene sestavine in nobenih o kombinaciji z drugimi sestavinami ali obratno. V predstavljenih rezultatih ni vedno podrobno opisana sestava preizkušenih izdelkov (7).

4 OPREDELITEV VLOGE LEKARNIŠKEGA FARMACEVTA PRI OBVLADOVANJU DEBELOSTI

Lekarniški farmacevt se lahko v spopadanje z debelostjo vključi na različne načine in v različnih situacijah, npr. pri svetovanju glede uporabe zdravil in izdelkov v okviru izdaje zdravil, svetovanju glede hujšanja pri izvajanju programov farmacevtske skrbi ali drugih kognitivnih storitev, izvajanju programov hujšanja ipd.

4.1 PRI SVETOVANJU OB IZDAJI ZDRAVIL IN UPORABI DRUGIH IZDELKOV

Lekarniški farmacevt se ob izdaji zdravil na recept, brez recepta ali prodaji izdelkov za ohranjanje zdravja ter svetovanju o njihovi uporabi vsakodnevno srečuje s problematiko debelosti oz. vplivom na telesno maso.

Na lekarniškega farmacevta se pacient lahko obrne pri izbiri zdravil in drugih izdelkov za hujšanje. Pacienta v takih situacijah seznaniti s pravilnim pristopom k hujšanju in ga usmeriti na ustrezne programe hujšanja. Svetovalno vlogo lahko razširi tudi na opozarjanje pred pastmi zavajajočega oglaševanja ter nepremišljenim nakupom izdelkov (na spletu) dvomljive kakovosti. Bližnjico pri doseganju zastavljenega cilja glede telesne mase skuša marsikateri posameznik doseči s poseganjem ne le po neprimernih, pač pa tudi nevarnih ali nedovoljenih snoveh, kot so nikotin, odvajala, diuretiki, amfetamini, kokain, 2,4-dinitrofenol idr. Tudi v prehranskih dopolnilih se lahko kot primesi pojavljajo različna odvajala, diuretiki ali živalsko ščitnično tkivo, ki povzročajo hude zastrupitve (27). Potencialnega uporabnika je potrebno opozoriti tudi na nevarnosti in odvrti od uporabe ponaredkov registriranih zdravil.

Pacienta, ki vztraja pri nakupu izdelkov, ki niso zdravila, je priporočljivo seznaniti z izzivi pri izbiri in uporabi teh izdelkov: zelo malo vemo o učinkovitosti, po drugi strani pa je bila uporaba nekaterih izdelkov povezana s pomembnimi zdravstvenimi tveganji (7). Skrbi nas tudi prisotnost izdelkov z učinkovinami, ki so lahko prisotne samo v zdravilih, npr. sibutramin (27). Farmacevti moramo še posebno pozornost posvetiti morebitnemu neželenemu medsebojnemu delovanju različnih izdelkov z zdravili. Pri uporabi izdelkov, ki lahko vplivajo na absorpcijo v maščobah topnih vitaminov in zdravilnih učinkovin (npr. hormonski kontraceptivi), je potrebno uporabnika opozoriti na potreben razmik v zaužitju.

Kar nekaj sestavin izdelkov za hujšanje lahko vpliva na krvni tlak (npr. izvleček zelenega čaja, kofein, sinefrin) ali serumsko koncentracijo glukoze (npr. kapsaicin, konjugirana linolna kislina), zato moramo biti pozorni pri bolnikih z arterijsko hipertenzijo in/ali s sladkorno boleznijo (7). Bojimo pa se tudi poškodb jeter, primerov ne najdemo samo v literaturnih podatkih iz tujine, pač pa so bili opaženi tudi v našem okolju. Opisani so bili namreč primeri poškodb jeter ob uporabi izdelkov, ki jih proizvajalec oglašuje kot pomoč pri hujšanju, npr. izvlečka zelenega čaja, garcinije, čaja navadnega vrednika, modrozelenih alge in zelene kave (7, 28). Čeprav se hepatotoksičnost, glede na pogostost uporabe tovrstnih izdelkov, pojavlja relativno redko in njen vzrok ni povsem jasno opredeljen (možna hepatotoksičnost zaradi primesi, npr. težkih kovin), pa svetujemo previdnost, uporabo izdelkov zaupanja vrednega proizvajalca ter pozornost na morebitne znake in simptome jetrnih poškodb (npr. splošno slabo počutje, utrujenost in oslabelost, izguba apetita in hujšanje, slabost, rumeno obarvanje kože in očesnih veznic idr.).



Znanje o delovanju in neželenih učinkih zdravil lahko farmacevt izkoristi za opozorilo pacientu glede pridobivanja telesne mase, kot neželenega učinka izdanega zdravila. Pristopiti mora zelo premišljeno, da pacientu ne vzbudi dvoma v zdravilo in ga s tem morebiti celo odvrne od uporabe zdravila. Ob izdaji mu lahko svetuje ukrepe, s katerimi bo zmanjšal vpliv zdravila na povečanje telesne mase.

4.2 V OKVIRU IZVAJANJA KOGNITIVNIH STORITEV

V lekarnah že vrsto let izvajamo različne programe farmacevtske skrbi. V Sloveniji se najbolj obširno izvajata farmacevtska skrb pri hipertenziji in sladkorni bolezni. Vzdrževanje zdrave telesne mase je pomembno pri obeh boleznih. Ugotovitve Framinghamske raziskave kažejo, da je arterijska hipertenzija pri moških v kar 78 %, pri ženskah pa v 65 % povezana z debelostjo (29). Podobno sta prekomerna telesna masa in debelost pomembno povezani s tveganjem za razvoj sladkorne bolezni tipa 2. Z vprašalnikom FINDRISK ocenjujemo 10-letno tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 in podatek o ITM in obsegu pasu lahko prispeva do 7 točk (od 26 možnih), pri čemer zbranih 7 točk ali več predstavlja že rahlo povečano tveganje (30). Tako ne preseneča, da je obravnavanje prekomerne telesne mase in debelosti vključeno v vse tri ravni programa farmacevtske skrbi pri hipertenziji in sladkorni bolezni (31).

Čeprav je storitev pregled uporabe zdravil v osnovi namenjena svetovanju glede uporabe zdravil, pa lahko v okviru te storitve del časa farmacevt nameni svetovanju o nefarmakoloških ukrepih, med katerimi je tudi obravnavna telesne mase. Na Delovni list magistra farmacije lahko zabeležimo podatek o ITM, v okviru pregleda zdravil magister farmacije preverja tudi težave, povezane z zdravili, kar lahko med drugim vključuje tudi povečanje telesne mase zaradi zdravil (npr. nekateri antidepresivi, antipsihotiki, kortikosteroidi idr.), pravilno uporabo zdravil in obvladovanje bolezni. Primer je recimo nepriklajeno odmerjanje inzulina (posebno hitro delujočih oblik), ki vpliva na nihanje nivoja glukoze in pojav hipoglikemij, kar lahko prispeva k povečanju telesne mase (5).

Farmacevt ima v okviru storitve farmakoterapijski pregled vpogled v zdravstveno dokumentacijo bolnika, vključno z opredeljenimi diagnozami in indikacijami predpisanih zdravil ter laboratorijske izvide, s čimer ima boljši pregled nad zdravstvenim stanjem bolnika. Pri bolnikih z visokim tveganjem za neželene posledice povečanja telesne mase ali ob visokem porastu telesne mase lahko z uporabo presnovno bolj nevtrálnih zdravil preprečimo ali odpravimo neželjeno povečanje telesne mase in presnovne motnje,

posebno kadar bolnik pridobivanja telesne mase ne obvladuje in ga debelost ogroža (5, 6). Pri določenih boleznih, npr. sladkorni bolezni, lahko z ustrezno izbiro zdravil, ki vključuje tudi obravnavo debelosti, izboljšamo dejavnike tveganja za kardiometabolične bolezni in kakovost življenja (32).

4.3 PRI PROGRAMIH HUJŠANJA

Pregled literature kaže, da lahko farmacevt sodeluje pri programih hujšanja, ki bodisi vključujejo samo lekarne (program izvajajo magistri farmacije in farmacevtski tehniki) ali pa je farmacevt del tima različnih strokovnjakov. V take time so poleg farmacevta običajno vključeni zdravnik specialist za prehrano, dietetik, fiziolog in vedenjski psiholog. Čeprav so se za uspešne izkazali različni programi, ne glede na način vključitve farmacevta, pa je iz različnih razlogov najbolj priporočljivo, da program izvajajo različni strokovnjaki (33). V primeru, ko izvaja program hujšanja farmacevt samostojno (oz. ob pomoči farmacevtskega tehnika), ima pred sabo več izzivov. Med drugim mora pridobiti ustrezna znanja in veščine, npr. pridobivanje relevantnih podatkov o pacientu v sklopu fizične ocene (tehtanje, ITM, ocena telesne sestave, določanje vrednosti holesterola, merjenje krvnega tlaka ipd.), komunikacijske veščine, poznavanje pravil zdrave prehrane in svetovanja glede telesne aktivnosti. Poleg časovne komponente se farmacevt sreča tudi z drugimi izzivi, npr. kako pridobiti paciente in kje najti vir financiranja (34).

V Sloveniji so nekatere lekarne izvajale ali še izvajajo programe hujšanja. Eden izmed teh modelov (model individualnega svetovanja pri obravnavi čezmerne telesne mase in debelosti v lekarni), ki so ga izvajali v javnem zavodu Celjske lekarne, je bil pred leti predstavljen v reviji Farmaceutski vestnik (35). Ne glede na način vključenosti farmacevta (vodenje ali sodelovanje v programu hujšanja) rezultati raziskav v tujini in doma dokazujejo, da je lekarniški farmacevt pri izvajanju programov hujšanja lahko uspešen pri obravnavanju čezmerne telesne mase in debelosti (36, 37).

5 SKLEP

Farmacevt ima lahko pri preprečevanju in zdravljenju debelosti pomembno vlogo. Pacienta lahko opozori na zdravstvena tveganja, ki jih debelost povečuje. Pri izdaji zdravil

lahko prepozna tista, ki lahko povečajo telesno maso, in pacientu svetuje ustrezne ukrepe, s katerimi bo ta neželeni učinek izničil ali vsaj omilil. Svetuje mu lahko glede pravilne uporabe zdravil za hujšanje, kakor tudi pri izbiri morebitnih drugih izdelkov za pomoč pri hujšanju. Izkušnje iz tujine, pa tudi Slovenije, kažejo, da lahko uspešno izvaja programe hujšanja.

6 LITERATURA

- Janež A, et al. *Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili*, Ljubljana: Slovensko osteološko društvo, 2022.
- Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. *European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care*. *Obes Facts*. 2019;12(1):40–66.
- Finer N: *Medical consequences of obesity*. *Medicine* 2015;43:88-93.
- Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM et al. *2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice*, *European Heart Journal* (2021)42: 3227–3337.
- Verhaegen AA, Van Gaal LF. *Drugs Affecting Body Weight, Body Fat Distribution, and Metabolic Function – Mechanisms and Possible Therapeutic or Preventive Measures: an Update*. *Curr Obes Rep* 10(2021):1–13.
- Groti Resman K. *Zdravila, ki povzročajo debelost*, V: Brvar M. 5. slovensko srečanje o klinični farmakologiji – varna uporaba zdravil, Slovensko zdravniško društvo - Sekcija za klinično toksikologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana - Center za klinično toksikologijo in farmakologijo; Ljubljana, 2017: 4–70.
- Dietary Supplements for Weight Loss - Fact Sheet for Health Professionals*. National Institutes of Health. Dosegljivo na: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/WeightLoss-HealthProfessional/> Datum dostopa: 11.6.2023.
- Onakpoya I, Aldaas S, Terry R, Ernst E. *The efficacy of Phaseolus vulgaris as a weight-loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials*. *Br J Nutr* 2011;106: 196–202.
- Abidov M, Ramazanov Z, Seifulla R, Grachev S. *The effects of Xanthigen in the weight management of obese premenopausal women with non-alcoholic fatty liver disease and normal liver fat*. *Diabetes Obes Metab* 2010;12: 72–81.
- Chuah LO, Ho WY, Beh BK, Yeap SK. *Updates on Antiobesity Effect of Garcinia Origin (-)-HCA*. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2013;2013:751658.
- UREDBA KOMISIJE (EU) št. 432/2012 z dne 16. maja 2012 o seznamu dovoljenih zdravstvenih trditev na živilih, razen trditev, ki se nanašajo na zmanjšanje tveganja za nastanek bolezni ter na razvoj in zdravje otrok Dosegljivo na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:02012R0432-20170501>, Datum dostopa: 1.8.2023.
- Henry DA, et al. *Glucomannan and risk of oesophageal obstruction*. *BMJ* 1986; 292: 591–592.
- Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. *The efficacy of glucomannan supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. *J Am Coll Nutr*. 2014;33(1): 70–78.
- Stojs SJ et al. *A review of the human clinical studies involving Citrus aurantium (bitter orange extract) and its primary protoalkaloid p-synephrine*. *Int J Med Sci* (2012); 9: 527–538.
- Stockley's Herbal Medicines Interactions, Revised on: 22-Jun-2023*, Dosegljivo na: <https://www.medicinescomplete.com/>
- Moraru C, Mincea MM, Frandes M, Timar B, Ostafe V. *A Meta-Analysis on Randomised Controlled Clinical Trials Evaluating the Effect of the Dietary Supplement Chitosan on Weight Loss, Lipid Parameters and Blood Pressure*. *Medicina (Kaunas)*. 2018 Dec 12;54(6):109.
- Pooyandjoo M, Nouhi M, Shab-Bidar S et al. *The effect of (l-) carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials*. *Obes Rev* (2016) 17: 970–976.
- Namazi N, Irandoost P, Larijani B et al. *The effects of supplementation with conjugated linoleic acid on anthropometric indices and body composition in overweight and obese subjects: a systematic review and meta-analysis*. *Crit Rev Food Sci Nutr* (2019); 59: 2720–2733.
- Onakpoya I, Posadzki P, Ernst E. *Chromium supplementation in overweight and obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials*. *Obes Rev* (2013) 14: 496–507.
- Tsang C, Taghizadeh M, Aghabagheri E et al. *A meta-analysis of the effect of chromium supplementation on anthropometric indices of subjects with overweight or obesity*. *Clin Obes* (2019) 9: e12313.
- Lopez HL, Ziegenfuss TN, Hofheins JE, Habowski SM, Arent SM, Weir JP, et al. *Eight weeks of supplementation with a multi-ingredient weight loss product enhances body composition, reduces hip and waist girth, and increases energy levels in overweight men and women*. *J Int Soc Sports Nutr* 2013;10: 22.
- Suzumura EA, Bersch-Ferreira ÂC, Torreglosa CR, da Silva JT, Coqueiro AY, Kuntz MGF, Chrispim PP, Weber B, Cavalcanti AB. *Effects of oral supplementation with probiotics or synbiotics in overweight and obese adults: a systematic review and meta-analyses of randomized trials*. *Nutr Rev*. 2019 Jun 1;77(6):430-450.
- Onakpoya I, Terry R, Ernst E. *The use of green coffee extract as a weight loss supplement: a systematic review and meta-analysis of randomised clinical trials*. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;2011:382852.
- UREDBA KOMISIJE (EU) 2022/2340 z dne 30. novembra 2022 o spremembi Priloge III k Uredbi (ES) št. 1925/2006 Evropskega parlamenta in Sveta glede izvlečkov iz zelenega čaja, ki vsebujejo (-)-epigalokatehin-3-galat. Dosegljivo na: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/SL/TXT/PDF/?uri=CELEX:32022R2340&from=EN>. Datum dostopa: 4.8.2023.
- Jurgens TM, Whelan AM, Killian L, Doucette S, Kirk S, Foy E. *Green tea for weight loss and weight maintenance in overweight or obese adults*. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 12. Art. No.: CD008650.
- Dostal AM, Samavat H, Espejo L, Arikawa AY, Stendell-Hollis NR, Kurzer MS. *Green tea extract and catechol-O-methyltransferase genotype modify fasting serum insulin and plasma adiponectin concentrations in a randomized controlled trial of overweight and obese postmenopausal women*. *J Nutr* 2016;146:38-45.
- Mavrič A, Brvar M. *Zastrupitve, ponaredki in interakcije zdravil za hujšanje*, V: Brvar M. 10. slovensko srečanje o klinični farmakologiji – varna uporaba zdravil, Slovensko zdravniško društvo - Sekcija za klinično toksikologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana - Center za klinično toksikologijo in farmakologijo; Ljubljana, 2023:108 – 114.



28. Ribnikar M. Jetrna okvara zaradi prehranskih dopolnil, V: Brvar M. Toksikologija 2021: prehranska dopolnila, Slovensko zdravniško društvo - Sekcija za klinično toksikologijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana - Center za klinično toksikologijo in farmakologijo; Ljubljana, 2021:63–68.
29. Acceto R. Arterijska hipertenzija, 7. razširjena in dopolnjena izdaja, Lek, 2014.
30. Martinc B. Farmacevtska skrb pri bolniku z arterijsko hipertenzijo in sladkorno boleznijo – primeri iz prakse. V: Tuš M. Prepoznavanje in zdravljenje izbranih bolezni srca in ožilja: strokovno izpopolnjevanje za magistre farmacije v letu 2022. Ljubljana; Lekarniška zbornica Slovenije, 2022:187–206.
31. SOP Program farmacevtske skrbi pri hipertenziji in sladkorne bolezni, Lekarniška zbornica Slovenije, 2016.
32. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, le Roux CW. Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *Lancet*. 2022 Jan 22;399(10322):394-405.
33. Naeem S. Role of Pharmacists in Obesity Management, *Journal of Pharmacy Practise and Community Medicine*, 2017,3(3):191–193.
34. O'Neal KS, Crosby KM, What is role of the Pharmacist in Obesity Management? *Curr Obes Rep* (2014) 3:298–306.
35. Cvirn Novak M, Mrhar A. Vloga lekarniškega farmacevta pri obvladovanju čezmerne telesne mase, *Farm. Vestn.*, 2010;61:117–212.
36. Rosenthal M, Ward LM, Teng J, Haines S. Weight management counselling among community pharmacists: a scoping review. *Int J Pharm Pract*. 2018 Dec;26(6):475-484.
37. Cvirn Novak M. Vloga lekarniškega farmacevta pri obvladovanju čezmerne telesne mase in debelosti : magistrska naloga. Magistrsko delo. Ljubljana: Univerza v Ljubljani, 2012. Dosegljivo na: http://www.ffa.uni-lj.si/fileadmin/datoteka/Knjiznica/magistrske/2012/Cvirn_Novak_Mateja_mag_nal_2012.pdf. Datum dostopa: 4.8.2023.

VPLIV DEBELOSTI NA IZBIRO IN ODMERJANJE ZDRAVIL – KLINIČNI PRIMER

INFLUENCE OF OBESITY ON THE SELECTION AND DOSING – CLINICAL CASE

AVTORICA / AUTHOR:

Petra Majcen, mag. farm., spec. lek. farm.

*Lekarna Sevnica,
Trg svobode 14, 8340 Sevnica*

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: petra@lekarna-sevnica.si

1 UVOD

Po poročilih Svetovne zdravstvene organizacije je bilo leta 2016 39 % odraslih s čezmerno telesno maso, 13 % ljudi pa z debelostjo (1). Odmerjanje zdravil, ki je priporočeno v povzetkih glavnih značilnosti zdravil (SmPC), temelji na kliničnih raziskavah, kjer so bolniki z debelostjo premalo zastopani oz. celo izključeni. Priporočil za odmerjanje zdravil pri posameznikih z debelostjo, ki temeljijo na kliničnih raziskavah, je malo. To prepušča zdravniku oz. kliničnemu farmacevtu izbiro odmerka po lastni klinični presoji, posledica

POVZETEK

Pri obravnavi bolnika z debelostjo je odločitev o izbiri in odmerjanju zdravila postavljena v roke predpisovalca. Kliničnih raziskav, v katere bi bili v zadostni meri vključeni bolniki z debelostjo, je malo oz. so pogosto le-ti iz njih celo izključeni. Dejstvo je, da se farmakokinetika zdravil pri bolniku z debelostjo lahko razlikuje od farmakokinetike pri bolniku z normalno telesno maso. Pri delu v ambulanti farmacevta svetovalca moramo pri bolnikih z debelostjo to upoštevati, saj lahko tako izboljšamo klinične izide zdravljenja z zdravili. V kliničnem primeru bomo predstavili reševanje dilem pri izbiri in odmerjanju zdravil pri bolniku z debelostjo pri zdravljenju za zdravljenje sladkorne bolezni in atrijske fibrilacije.

KLJUČNE BESEDE:

agonist receptorjev GLP-1, antikoagulant, debelost, klinični primer, svetovanje

ABSTRACT

When treating a patient with obesity, the decision on the choice of drug and its dosage is in the hands of the prescriber. There are few clinical trials that adequately include patients with obesity, and often they are even excluded from them. The fact is that the pharmacokinetics of drugs in a patient with obesity may differ from the pharmacokinetics in a patient with a normal body weight. The consultant pharmacist must take this into account in patients with obesity. In this way, we can improve the clinical outcomes of drug treatment. In a clinical case, we present the solution to the dilemma of choosing the drug and its dosage in a patient with obesity in the case of drugs for the treatment of diabetes and atrial fibrillation.

KEY WORDS:

anticoagulant, clinical case, counselling, GLP-1 receptor agonist, obesity

česar je lahko terapevtski neuspeh ali pojav neželenih učinkov zdravila.

Največkrat vsi bolniki, ne glede na telesno maso, prejmejo enak odmerek zdravila (2). Farmakokinetika zdravil se lahko pri bolniku z debelostjo razlikuje od farmakokinetike pri osebi z normalno telesno maso. Oblikovani so



bili različni algoritmi za izračun odmerkov zdravil pri bolnikih z debelostjo. Idealna formula bi morala upoštevati telesno višino in maso bolnika ter farmakokinetične lastnosti zdravilne učinkovine, vendar le-ta še ni razvita (3). Zato je pomembno individualno spremljanje bolnikovega kliničnega odziva na določeno zdravilo, še zlasti v primeru zdravilnih učinkovin z ozkim terapevtskim oknom (3). Poleg tega je zelo pomembno tudi poznavanje farmakodinamičnih lastnosti zdravila, saj prekomerna telesna masa lahko vpliva tudi na farmakodinamične lastnosti zdravilnih učinkovin (4).

V prispevku bomo prikazali primer bolnika z debelostjo razreda III, ki ima sladkorno bolezen, kronično ledvično bolezen stopnje 3b in je na antikoagulantni terapiji. Med zdravili, ki jih bolnik prejema, je pri izboru in odmerjanju zdravil za zdravljenje atrijske fibrilacije in sladkorne bolezni potrebno upoštevati, da gre za bolnika z debelostjo.

2 PRIKAZ PRIMERA

71-letni moški, visok 177 cm, s telesno maso 131 kg (indeks telesne mase (ITM) $41,8 \text{ kg/m}^2$) je v začetku marca 2023 obiskal osebno zdravnico. Bolnik je do takrat za zdravljenje sladkorne bolezni uporabljal subkutani eksenatid, ki pa ga ni več na tržišču. Gospod ima poleg sladkorne bolezni tipa 2 še arterijsko hipertenzijo, hiperholesterolemijo, zastojno srčno odpoved, atrijsko fibrilacijo, kronično ledvično bolezen stopnje 3b, hiperurikemijo ob kronični ledvični bolezni, benigno hiperplazijo prostate in glavkom. Pri osebni zdravnici se je oglasil v času prvomajskih dopustov, ko je bil diabetolog odsoten, zato se je zdravnica po nasvet obrnila na klinično farmacevtko. Zanimala jo je ustrezna alternativa subkutanega eksenatida, poleg tega je prosila za pregled ostale terapije. Sama je kot zamenjavo za subkutani eksenatid predlagala subkutani dulaglutid. Vsa bolnikova zdravila so predstavljena v preglednici 1. Bolnik je bil pred enim mesecem (marec 2023) napoten na internistično prvo pomoč z napotno diagnozo zastojna srčna odpoved. Navajal je težko dihanje, ki se je v zadnjem mesecu še poslabšalo. Iz rentgenskega slikanja prsnih organov je bilo razbrati, da je srce povečano, aorta sklerotična in so prisotni znaki blagega intersticijskega edema pljuč. Uveden mu je bil furosemid parenteralno, predpisali pa so mu tudi tablete furosemida v odmerku 40 mg, ki naj bi jih jemal dvakrat na dan en teden, nato pa 1 tableto zju-

traj. Laboratorijski izvidi so kazali tudi nizke vrednosti hemoglobina, zato je bila gospodu aplicirana infuzija železa. Gospod na pogovoru s klinično farmacevtko pove, da da bigatran prejema približno pet let. V nefrološki ambulanti je bil gospod nazadnje oktobra 2022, kjer je bilo podano mnenje, da je glede ledvične funkcije stanje podobno v primerjavi z zadnjo kontrolo in potrjena je bila kronična ledvična bolezen 3. stopnje.

Na pogovoru ima bolnik vrednosti krvnega tlaka 142/80 mm Hg, srčna frekvenca 85/min. Vrednosti laboratorijskih izvidov so prikazane v preglednici 2.

3 RAZPRAVA

Telesna sestava se spreminja s skupno telesno maso. Bolniki z normalno telesno maso imajo skupno telesno maso sestavljeno iz puste in maščobne telesne mase približno v razmerju 4 : 1. Pri bolnikih z debelostjo prekomerno maščobno maso spremlja povečanje puste telesne mase za 20–40 %. Posledica tega je razmerje med pusto in maščobno maso približno 3 : 2 (2).

Debelost pomembno vpliva na farmakokinetiko zdravilnih učinkovin. Po nekaterih podatkih naj bi bila pri posameznikih z debelostjo zaradi povečane hitrosti praznjenja želodca in spremenjene prepustnosti črevesne membrane absorpcija učinkovin, zaužitih peroralno, večja. Vendar več podatkov kaže, da biološka uporabnost peroralno zaužitih učinkovin pri posameznikih z debelostjo ni spremenjena (4). Pri subkutani aplikaciji je pri posameznikih z debelostjo absorpcija zdravilnih učinkovin zaradi slabe prekrvljenosti podkožnega maščevja upočasnjena (5). Pri posameznikih z debelostjo imajo lahko lipofilne zdravilne učinkovine zaradi povečane količine maščobnega tkiva večji navidezni volumen porazdelitve (V_d), a je povečanje volumna med posameznimi lipofilnimi učinkovinami precej variabilno. Posledično V_d ni moč predvideti le na podlagi lipofilnosti zdravilnih učinkovin. Vpliv debelosti na V_d hidrofilnih učinkovin je manjši, a ne zanemarljiv (6, 7). Pri posameznikih z debelostjo naj bi bila aktivnost encimskega sistema CYP3A4 zmanjšana, uridin difosfat-glukoronil-transferaze (UGT) pa povečana, kar pomeni spremenjene potrebe po odmerkih za substrate teh encimskih sistemov. Na jetrni očistek pa ne vplivajo le spremembe v aktivnosti ali izraženosti jetrnih encimov, temveč tudi spremembe v vezavi na plazemske beljakovine in pretoku krvi skozi jetra (7). Kljub poročanju o povečani glome-

Preglednica 1: Seznam zdravil, ki jih je prejemal bolnik.

Table 1: The list of all medicines the patient was taking.

Zdravilo	Odmerjanje
Eksenatid 10 µg, raztopina za injiciranje	2-krat na dan 10 µg subkutano
Furosemid 40 mg, tablete	1 tableto zjutraj na tešče
Rosuvastatin 20 mg, tablete	1 tableto zvečer
Metformin 1000 mg, tablete	2-krat 1 tableto po jedi
Doksazosin 4 mg, tablete	1 tableto zvečer
Amlodipin/valsartan 10 mg/160 mg, tablete	1 tableto zjutraj
Dapagliflozin 10 mg, tablete	1 tableto opoldne
Alopurinol 100 mg, tablete	1 tableto zjutraj
Dabigatran 110 mg, kapsule	2-krat 1 kapsulo
Fenoterol/ipratropijev bromid 0,05 mg/0,02 mg, inhalacijska raztopina	1–2 vdih po potrebi do 3-krat na dan na 8 ur
Latanoprost/timolol 0,05 mg/5 mg, kapljice za oči	1 kapljica zvečer
Pantoprazol 40 mg, tablete	1 tableto zjutraj na tešče
Paracetamol 500 mg, tablete	1 tableto po potrebi do 3-krat na dan
Raztopina za injiciranje s trivalentnim železom 50 mg/mL	aplikacija ob slabokrvnosti (podatek iz izvida)

Preglednica 2: Vrednosti laboratorijskih izvidov pri bolniku.

Table 2: The results of the patient's laboratory tests.

Parameter	Referenčne vrednosti	22. 3. 2023	6. 3. 2023	29. 8. 2022
K-HbA1c (%)	7,1–8,0		8,2 ↑	7,5 ↑
S-Glukoza (mmol/L)	3,6–6,1	9,2 ↑	8,3 ↑	8,4 ↑
S-AST (µkat/L)	< 0,58*		0,26	0,22
S-ALT (µkat/L)	< 0,74*		0,59	0,38
S-GamaGT (ukat/L)	< 0,92*		0,49	0,44
S-Sečnina (mmol/L)	1,7–8,3	13,6 ↑	8,3 ↑	11,5 ↑
S-Kreatinin (µmol/L)	62–106*	195 ↑	185 ↑	210 ↑
S-oGF (mL/min/1,73m ²)	> 90	29 ↓	31 ↓	27 ↓
S-Urat (mmol/L)	202–416	487 ↑	447 ↑	510 ↑
S-Holesterol (mmol/L)	4,0–5,2		4,28	4,79
S-HDL (mmol/L)	> 1,45		0,93	0,98
S-LDL (mmol/L)	< 1,4		2,6 ↑	2,1 ↑
S-TG (mmol/L)	< 2,26		1,73	3,63 ↑
S-K ⁺ (mmol/L)	3,8–5,5	4,6	4,6	5,2 ↑
S-Na ⁺ (mmol/L)	135–145	140		142
K-Erci (10 ¹² /L)	4,5–6,3*		3,23 ↓	
K-Hb (g/L)	140–180*		104 ↓	
K-Ht (delež od 1)	0,4–0,54*		0,314 ↓	

Legenda: HbA1c – glikiran hemoglobin, AST – aspartat aminotransferaza, ALT – alanin transaminaza, GamaGT – gama glutamil-transferaza, oGF – ocena glomerulne filtracije, HDL – lipoprotein visoke gostote, LDL – lipoprotein nizke gostote, TG – trigliceridi, K⁺ – kalij, Na⁺ – natrij, Erci – eritrociti, Hb – hemoglobin; Ht – hematokrit, * vrednost velja za moške



rulni filtraciji pri bolnikih z debelostjo, se ledvični očistek zdravila pri njih ne poveča nujno, kar bi lahko razložili z dolgoročnejšim upadom glomerulne filtracije pri debelosti zaradi stalno povišanega znotrajglomerulnega tlaka (4, 7).

3.1 VPLIV TELESNE MASE NA ODMERJANJE ZDRAVIL

Telesna masa vpliva na odmerjanje nekaterih zdravil, zato je potrebno pri teh zdravilih odmerjanje prilagoditi glede na telesno maso bolnika na podlagi podatkov v SmPC. Primer, kjer je pri odmerjanju pri bolnikih s prekomerno telesno težo potrebna še posebna pozornost, so nekateri antibiotiki (npr. aminoglikozidi, vankomicin), kjer naj bi prilagajanje odmerjanja izvajali na podlagi terapevtskega spremljanja koncentracij in lipofilni sedativi (npr. propofol, midazolam, lorazepam), ki se po intravenski uporabi močno razporedijo v maščobno tkivo (8).

V ambulantni farmacevta svetovalca se pogosto srečamo z bolniki z zmanjšano ledvično funkcijo in naša naloga je, da preverimo ustreznost odmerkov zdravil, ki jih bolnik prejema in jih, če je to potrebno, prilagodimo glede na ledvično funkcijo. V laboratorijskih izvidih, ki so nam na voljo, imamo običajno vrednosti serumskega kreatinina in oceno glomerulne filtracije (oGF), ki je podana v mL/min/1,73 m², torej na povprečno telesno površino odraslega človeka. Za izračun oGF se običajno uporabljata formuli MDRD-4 in CKD-EPI. Dobljeni rezultati v glavnem niso namenjeni prilagajanju odmerkov zdravil, temveč določitvi stopnje kronične ledvične bolezni. Večina SmPC in drugih virov namreč še vedno vsebuje priporočilo za odmerjanje zdravil na podlagi čistitka kreatinina, izračunanega s pomočjo Cockroft-Gaultove enačbe, ki poleg starosti, spola in serumskega kreatinina upošteva še telesno maso (enačba 1). Očistek kreatinina najlažje izračunamo s pomočjo kalkulatorjev, ki nudijo izračune glede na različne telesne mase (idealno, prilagojeno, dejansko). To je uporabno zlasti pri bolnikih s prekomerno telesno maso, pri katerih za izračun uporabimo prilagojeno telesno maso (enačbi 2 in 3), ki upošteva odsotnost presnovnih potreb maščobnih tkiv (6).

- Enačba 1 za izračun kreatininskega čistitka (CL_{Cr}) s pomočjo Cockroft-Gaultove enačbe (9). Parameter F je za moške 1,23 in za ženske 1,04. S_{Cr} je serumski kreatinin, TM telesna masa.

$$CL_{Cr} \left(\frac{ml}{min} \right) = F \times \frac{(140 - starost) \times TM (kg)}{S_{Cr} \left(\frac{\mu mol}{L} \right)}$$

- Enačba 2 za izračun prilagojene telesne mase (6). TM je telesna masa.

$$prilagojena TM = idealna TM + 0,4 \times (dejanska TM - idealna TM)$$

- Enačba 3 za izračun idealne telesne mase (6). TM je telesna masa.

$$idealna TM = 45,4 + [0,89 \times (telesna višina (cm) - 152,4)] + 4,5 \text{ za moške}$$

Za prilagajanje odmerkov zdravil torej podatek o oceni glomerulne filtracije z laboratorijskega izvida pogosto ne zadostuje. Za izračun kreatininskega čistitka je nujno pridobiti podatek o telesni masi in višini bolnika. Pri našem bolniku je bil na dan 22. 3. 2023 izračunan kreatininski očistek 41 mL/min, medtem ko je bila oGF 29 mL/min/1,73m².

3.2 IZBIRA USTREZNEGA ANTIKOAGULANTA PRI BOLNIKU Z DEBELOSTJO

Za večino antikoagulantov, vključno z nizkomolekularnimi heparini in NOAK, ni opredeljen odmerek za bolnike z debelostjo. Klinična učinkovitost in varnost rivaroksabana in apiksabana pri bolnikih z debelostjo naj ne bi bili zmanjšani in terapevtski standardni odmerki se lahko dajejo tudi bolnikom z ITM nad 40kg/m². Podatkov o dabigatranu in edoksabanu pri bolnikih z debelostjo je malo, zato se je treba tem zdravilom pri tovrstnih bolnikih še vedno izogibati (10). Evropska in ameriška priporočila za uporabo NOAK pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo navajajo, da se na podlagi farmakokinetičnih lastnosti in razpoložljivih dokazov zdi, da je uporaba vseh NOAK varna in učinkovita pri bolnikih z ITM do 40 kg/m². Za bolnike, ki imajo ITM enak ali višji od 40 kg/m², pa so podatki manj zanesljivi. Pri bolnikih z ITM nad 50 kg/m² predlagajo pri kateremkoli NOAK spremljanje minimalne koncentracije zdravilne učinkovine (C_{min}) v plazmi ali prehod na antagonist vitamina K (varfarin) (11, 12). Pri dabigatranu se spremlja C_{min} v plazmi z določanjem prilagojenega trombinskega časa, pri bolnikih na rivaroksabanu ali apiksabanu pa z določanjem za zdravilo umerjenega anti-Xa. Potrebno pa se je zavedati, da za nobenega od NOAK ciljno območje plazemskih koncentracij še ni določeno. Kljub temu naj bi bil antikoagulacijski učinek NOAK premajhen, če ima bolnik izmerjeno vrednost C_{min} pod 10. percentilom pričakovane vrednosti (13). Glede na izkušnje bi lahko zaključili, da se pri NOAK spremljanje C_{min} v plazmi v klinični praksi uporablja zelo redko, najverjetneje ravno zaradi nedoločenih vrednostih ciljnega območja.

3.3 IZBIRA USTREZNEGA AGONISTA RECEPTORJEV GLP-1 V TERAPIJI SLADKORNE BOLEZNI PRI BOLNIKU Z DEBELOSTJO

Agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1 (GLP-1) so ključna skupina zdravil v zdravljenju sladkorne bolezni tipa 2. V Sloveniji imajo dovoljenje za promet v monokomponentnih zdravilih ali v kombinaciji z inzulini naslednji agonisti receptorjev GLP-1: kratkodelujoči (eksenatid, liksisenatid) in dolgodelujoči (eksenatid s podaljšanim sproščanjem, liraglutid, dulaglutid, semaglutid). Zdravila iz te skupine pri mnogih bolnikih učinkovito znižajo nivo glukoze v krvi, po večini pa tudi pomembno zmanjšajo telesno maso. Nižanje nivoja glukoze v krvi je še posebej učinkovito pri osebah z ITM nad 30 kg/m². V Sloveniji je v zadnjem času v porastu klinična uporaba peroralnega semaglutida, ki učinkovito zniža vrednosti glikemije in HbA1c v povprečju za 1,3 % ter zmanjša telesno maso za 3–4 kg (14). V Evropski uniji in ZDA sta za zdravljenje debelosti iz skupine agonistov receptorjev GLP-1 odobrena liraglutid in subkutani semaglutid. Primerjalno učinkovitost različnih agonistov receptorjev GLP-1 glede izgube telesne mase je težko opredeliti, saj ni večjih kliničnih raziskav, ki bi bile zasnovane za neposredno primerjavo teh zdravil. Raziskava STEP 8 je primerjala učinkovitost enkrat tedenske subkutane uporabe semaglutida v odmerku 2,4 mg in enkrat dnevne subkutane uporabe liraglutida v odmerku 3,0 mg pri odraslih s čezmerno telesno maso ali debelostjo brez sladkorne bolezni. Pokazala je, da je bila izguba telesne mase s semaglutidom v 68 tednih v povprečju za 8,5 kg višja kot z liraglutidom (15, 16).

4 UKREPANJE S SVETOVANJEM

Zdravnici smo kot zamenjavo za subkutani eksenatid predlagali semaglutid. Gospod je povedal, da mu subkutana aplikacija ne predstavlja težave, zato smo predlagali, da nadaljuje s subkutano obliko zdravila. Ker se zdravilo aplicira enkrat na teden, se nam je z vidika sodelovanja pri zdravljenju z zdravili zdela to boljša možnost. Peroralna uporaba zdravila je za marsikaterega bolnika lahko zapletena, poleg tega bi jemanje vsak dan lahko povečalo tveganje, da bi bolnik izpuščal odmerke, kar bi posledično

lahko pripeljalo do slabših izidov zdravljenja. Razlog za izbiro semaglutida med agonisti receptorjev GLP-1 je bila ravno prekomerna prehranjenost bolnika. Semaglutid je za razliko od dulaglutida, ki ga je predlagala zdravnica, v Evropski uniji in ZDA v obliki subkutane injekcije registrirano zdravilo za zdravljenje debelosti in je z vidika zmanjševanja telesne mase bolj preizkušeno zdravilo. Zdravnica se je z našim predlogom strinjala. Dogovorili smo se, da po prenehanju terapije z eksenatidom začne zdravljenje z 0,5 mg odmerkom semaglutida. Po štirih tednih so bile izmerjene vrednosti glukoze v serumu in HbA1c še vedno zvišane, zato je bil bolniku odmerek zdravila zvišan na 1 mg enkrat na teden. Gospodove vrednosti HbA1c sedaj dosegajo ciljne vrednosti in se gibljejo med 7 in 8 %.

Zdravnico smo opozorili na slabšo učinkovitost dabigatrana pri bolnikih z ITM nad 40 kg/m². Predlagali smo ji, da gospoda predčasno napoti v antikoagulantno ambulanto. Izračunan očistek kreatinina je bil pri gospodu na dan 22. 3. 2023 okoli 40 mL/min. Glede na pogovor z bolnikom, ki si je želel čim bolj enostaven režim jemanja zdravil, smo predlagali zamenjavo dabigatrana 2 × 110 mg na dan za rivaroksaban v odmerku 15 mg na dan oz. razmislek o prehodu na varfarin. Zdravnica je bolnika napotila na kontrolo v antikoagulantno ambulanto, kjer so se odločili za zamenjavo dabigatrana za varfarin.

Gospoda smo obravnavali celostno, saj je zdravnica prosila za celoten pregled terapije, zato smo podali še naslednji priporočili, ki nimata povezave z dejstvom, da je gospod prekomerno prehranjen:

Glede na izračunan očistek kreatinina, smo opozorili zdravnico, da gospod prejema prevelik dnevni odmerek metformina. Predlagali smo znižanje odmerka na 2 × 500 mg na dan in kontrolo glukoze v serumu čez 4 tedne. Priporočen skupni najvišji dnevni odmerek metformina pri kreatininskem očistku med 30 in 44 mL/min je 1000 mg na dan (17).

Gospod trenutno prejema 100 mg odmerka alopurinola na dan zaradi hiperurikemije ob kronični ledvični bolezni. Glede na vrednosti uratov v serumu smo predlagali zvišanje odmerka na 200 mg na dan.

Gospod je trenutno prejel 40 mg terapevtski odmerek pantoprazola. Indikacije za predpis tega zdravila v dokumentaciji nismo zasledili. Bolnik je povedal, da težav z želodcem nima in jih tudi nikoli ni imel. Zdravilo naj bi mu bilo predpisano zaradi velike količine zdravil, ki jih prejema. Gospod se uvršča v skupino s srednjim tveganjem za neželene učinke na prebavilih (18). Je starostnik na antikoagulantni terapiji. Glede na trenutno veljavna priporočila smo predlagali ukinitve zaviralca protonske črpalke.



5 SKLEP

Debelost kot kronična bolezen je ena ključnih diagnoz, ki jo moramo upoštevati pri izbiri zdravila in določevanju odmerka zdravila pri posamezniku. Tega se predpisovalci večkrat premalo zavedajo. Ravno iz tega razloga je še kako pomembno, da se pri obravnavi bolnika v ambulanti farmacevta svetovalca z bolnikom tudi pogovorimo v živo, saj v nasprotnem primeru ta diagnoza, večkrat le na podlagi pridobivanja podatkov iz pomanjkljive zdravstvene dokumentacije bolnika ali pogovora z bolnikom po telefonu, ostane neprepoznana. Poleg svetovanja zdravniku glede izbire in odmerjanja zdravil ter pregleda vpliva zdravil v terapiji na debelost je pomembna vloga farmacevta svetovalca tudi opolnomočenje bolnika glede nefarmakoloških ukrepov in nasploh zdravega načina življenja. Na ta način se lahko farmacevt svetovalec aktivno vključi v zdravstveni tim in prispeva k celostni obravnavi bolnika z debelostjo.

6 LITERATURA

1. World Health Organization. Obesity and overweight [updated 2021 June 9; cited 2023 May 14]. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Barras M, Legg A. Drug dosing in obese adults. *Aust Prescr* 2017;40:189-93. Available from: <https://doi.org/10.18773/austprescr.2017.053>
3. Kaul A, Adil Mir S. Drug dosing in obese patients: A Dilemma. *International Journal of Advances in Pharmaceutics* 3 (6) 2014. Available from: <https://core.ac.uk/download/pdf/335078029.pdf>
4. Smit C, De Hoogd S, Brüggemann RJM, Knibbe CAJ. Obesity and drug pharmacology: a review of the influence of obesity on pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2018; 14:3, 275-285.
5. Hanley MJ, Darrell Abernethy R, Greenblatt DJ. Effect of obesity on the pharmacokinetics of drugs in humans. *Clinical pharmacokinetics* 2010; 49.2: 71-87.
6. Drofenik P. Prilaganje odmerkov protimikrobnih zdravil. *Farm. Vest.* 2017;68:14-24.
7. Zhang T, Krekels HJE, Smit C, Knibbe CAJ. Drug pharmacokinetics in the obese population: challenging common assumptions on predictors of obesity-related parameter changes. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*. 2022; 18:10, 657-674.
8. UpToDate. [Internet]. Intensive care unit management of patient with obesity. 2023 [cited 2023 Aug 28]. Available from: www.uptodate.com.
9. GlobalRPh, Zdravstveni kalkulatorji. <http://www.globalrph.com/medcalcs.htm>. Dostop: maj in junij 2023.
10. Abildgaard A, Madsen SA, Hvas AM. Dosage of anticoagulants in obesity: Recommendation based on systematic review. *Semin Thromb Hemost* 2020; 46(08): 932-969. Available from: <https://www.thieme-connect.com/products/ejournals/html/10.1055/s-0040-1718405#info>
11. Steffel J, Collins R, Antz M, Cornu P, Desteghe L, Haesler KG, et al. 2021 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Europace* 2021; 23:1612–76.
12. January CT, Wann LS, Calkins H, Chen LY, Cigarroa JE, Cleveland JC Jr et al. 2019 AHA/ACC/HRS focused update of the 2014 AHA/ACC/HRS Guideline for the management of patients with atrial fibrillation: report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society in Collaboration With the Society of Thoracic Surgeons. *Circulation* 2019;140:e125–51.
13. Mavri A. Antikoagulacijsko zdravljenje. 1th ed. Slovensko zdr. društvo, Sekcija za antikoagulac. zdravljenje in preprečevanje tromboličnih bolezni: Ljubljana 2017. 30 p.
14. Slovenske smernice za klinično obravnavo sladkorne bolezni tipa 2, leto 2022 [Updated 2022, May]. Available from: <https://endodiab.si/priporocila/diabetologija/smernice-za-vodenje-sladkorne-bolezni/>
15. Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 327:138-150
16. Janež A, Epšek M, Klen J, Kunst G, Marušič D, Rotar Pavlič D, et al. Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili. Slovensko osteološko društvo, Ljubljana 2022.
17. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Aglurab 1000 mg® Centralna baza zdravil 2. [Internet]. 2023 [cited 2023 May 22]. Available from: [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E60BAD31C43D44A6C1257A460082EA3F/\\$File/s-027524.pdf](http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/E60BAD31C43D44A6C1257A460082EA3F/$File/s-027524.pdf).
18. Štabuc B, Tepeš B, Skok P, Vujasinović M, Blinc A, Čerček M, et al. Smernice za preprečevanje in zdravljenje neželenih učinkov nesteroidnih protivnetnih in antiagregacijskih učinkovin na prebavila. *Zdrav Vestn* 2015; 84: 3–15.

NOVICE IZ SVETA FARMACIJE

NOVE GENETSKE RAZISKAVE KAMILICE: RASTLINA IZVIRA Z BALKANSKEGA POLOTOKA

asist. dr. Petra Ratajc, univ. dipl. biol.

Prava kamilica (*Matricaria chamomilla*) je komercialno ena najpomembnejših zdravilnih rastlin. Glavne pridelovalke rastlin so danes Egipt, Nemčija, Poljska, Slovaška in Argentina. Gojenje kamilice so začeli uvajati pred 50 leti na Češkoslovaškem (danes Češka in Slovaška), Poljskem, Madžarskem in v Nemčiji. Rastline so izvirale iz lokalnih prostoživečih populacij, v desetletjih pa je gojenje vodilo v razvoj mnogih diploidnih in tetraploidnih kultivarjev. Do sedaj je veljalo, da prava kamilica izvira z Bližnjega vzhoda ter južne in vzhodne Evrope. Nedavna raziskava genetske variabilnosti pa nakazuje, da kamilica najverjetneje izvira z Balkanskega polotoka.

V raziskavo so bile vključene rastline iz 23 različnih genskih virov iz Avstrije, Nemčije, Poljske, Madžarske, Italije, Hrvaške, Bolgarije, Albanije, Velike Britanije, Argentine in Severne Koreje. Raziskovalci so se osredotočili na kloroplastno DNA, ki je zaradi enostarševskega dedovanja in odsotnosti rekombinacije bolj primerna za filogenetske raziskave kot jedrna DNA. Razvili so 31 kloroplastnih označevalcev in ugotavljali sorodnost in raznolikost med različnimi akcesijami prave kamilice. V analizo so vključili tudi vonjavo kamilico (*Matricaria dioscoidea*) ter sekvence sladkega pelina (*Artemisia annua*) in vrtno solate (*Lactuca sativa*), s pomočjo katerih so identificirali izhodiščni (starodavni) klorotip.

Rezultati so pokazali visoko variabilnost med analiziranimi genskimi akcesijami. Identificirali so 20 klorotipov, ki so jasno razvrščeni v tri skupine oz. tri dobro ločene klorotipske linije. Starodavni klorotip je bil prisoten le v vonjavi kamilici, ne pa tudi pri vzorcih prave kamilice. Od izvirnega klorotipa se je najmanj razlikovala albanska populacija, zato lahko

predpostavljamo, da prava kamilica najverjetneje izvira z Balkanskega polotoka.

Rezultati genetske analize deloma nasprotujejo dokumentirani zgodovini gojenja prave kamilice. Velika genetska variabilnost vzorcev tudi nakazuje, da so bile mediteranske populacije vključene v gojenje veliko prej, kot je dokumentirano.

Vir:

1. Ruzicka J, Baumschlager G, Jovanovic D, Novak J. Three major chlorotype lineages in chamomile (*Matricaria chamomilla* L., Asteraceae). *Genet Resour Crop Evol* 2023;1-10.

VPLIV DENTALNIH BOLEZNI IN USTNE HIGIENE NA POJAV SRČNEGA POPUŠČANJA PRI BOLNIKI S SLADKORNO BOLEZNIJO TIPA II

Lora Gržin

V korejski retrospektivni kohortni raziskavi so proučevali vpliv dentalnih bolezni na incidenco srčnega popuščanja pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa II, saj imajo le-ti povečano tveganje tako za zobne kot tudi srčne bolezni. Raziskava je vključevala 173.927 pacientov, starih vsaj 40 let, ki so imeli leta 2008 zdravstvene preiskave, nato pa so jih raziskovalci spremljali do konca leta 2017.

V tem časovnem obdobju je 1,94 % udeležencev razvilo srčno popuščanje. Ugotovili so, da so imeli bolniki s parodontalno boleznijo ali z več manjkajočimi zobmi statistično značilno povečano tveganje za razvoj srčnega popuščanja; če pa so imeli hkrati parodontalno bolezen in več manjkajočih zob, se je tveganje še dodatno povečalo. Obratno je veljalo za sodelujoče, ki so imeli vsaj enkrat letno profesionalno dentalno čiščenje pri zobozdravniku, ter za tiste, ki so si vsaj dvakrat na dan umivali zobe. Kombinacija obeh dejavnikov je še dodatno znižala tveganje za razvoj srčnega popuščanja, in sicer v primerjavi s pacienti, za katere ni bil značilen noben izmed naštetih zaščitnih dejavnikov, kar za 15 %. Pomembno je poudariti tudi, da je boljša ustna higiena znižala tveganje tudi pacientom, ki so že imeli več manjkajočih zob.

Fenomen večjega tveganja za srčno popuščanje pri sočasno prisotnih dentalnih boleznih najverjetneje izhaja iz dej-



stva, da dentalne bolezni povzročijo sistemsko vnetje in posledično tudi sproščanje C-reaktivnega proteina in interleukina 6, kar poviša tveganje za aterosklerozo. Drugi potencialni mehanizem je preko oralne mikrobiote, ki sprošča trimetilamin-N-oksidi, saj so povišane koncentracije te spojine prav tako povezane z aterosklerozo in srčnim popuščanjem. Mnogi bakterijski toksini iz ustne votline so povezani tudi s povišanimi krvnimi koncentracijami holesterola. Ustna higiena lahko zmanjša kronično vnetje in spremeni oralno mikrobioto, kar posledično zniža tveganje. Rezultati raziskave torej potrjujejo, da dobra ustna higiena in odsotnost dentalnih bolezni statistično značilno zmanjšujeta tveganje za pojav srčnega popuščanja.

Vir:

1. Huh Y, Yoo JE, Park SH, Han K, Kim SM, Park HS, et al. Association of Dental Diseases and Oral Hygiene Care With the Risk of Heart Failure in Patients With Type 2 Diabetes: A Nationwide Cohort Study. *J Am Heart Assoc.* 2023 Aug 15;12(16):e029207.

FDA JE ODOBRILO PRODAJO PRVE KONTRACEPCIJSKE TABLETE BREZ RECEPTA

Melanie Jozić

FDA je v sredini julija 2023 odobrila tablete z norgestrelom pod registriranim imenom Opill kot kontracepcijsko sredstvo, ki ga lahko izdajajo brez recepta. Učinkovitost norgestrele so sicer potrdili že leta 1973, ko so učinkovino prvič odobrili pod imenom Ovrette za izdajo na recept. Za odobritev zdravila brez recepta pa FDA zahteva, da vlagatelj dokaže, da zdravilo varno in učinkovito uporabljajo potrošniki, ki se zanašajo le na označbe brez pomoči usposobljenega zdravstvenega delavca. Raziskave so dokazale, da so potrošniki na splošno dobro razumeli informacije in da je velik delež potrošnikov razumel navodila za uporabo. Nenačrtovana nosečnost je velik javnozdravstveni problem; raziskovalci ocenjujejo, da je več kot tretjina nosečnosti nenačrtovanih. Ocenjujejo tudi, da bi z večjo dostopnostjo kontracepcijskih sredstev brez recepta lahko znižali število nenačrtovanih nosečnosti za več kot 80 % in zmanjšali negativne posledice. Te lahko vključujejo manjšo verjetnost prejetja zgodnje prenatalne oskrbe in večje tveganje za prezgodnji porod, s čimer so povezani škodljivi učinki na zdravje novorojenčkov in njihov razvoj.

Ker gre za tablete, ki vsebujejo samo progestin in ne estrogena, je potrebno zdravilo Opill jemati vsak dan ob istem času (oz. maksimalno triurnem razmiku), saj je to pomembno za učinkovitost zdravila. Zdravila s karbamazepini, barbiturati, rifampini, efavirenzi, bosentani in zdravila rastlinskega izvora, ki vsebujejo izvlečke šentjanževke, lahko medsebojno delujejo z zdravilom Opill, kar lahko vpliva na zmanjšano učinkovitost. Najpogostejši neželeni učinki zdravila Opill so neredne krvavitve, glavoboli, omotica, slabost, povečan apetit, bolečine v trebuhu, krči in napihjenost. Odobritev daje pacientkam novo možnost nakupa peroralnega kontraceptiva v lekarnah, specializiranih trgovinah in na spletu. Načrtujejo, da bo podjetje Perrigo zdravilo na trg poslalo v začetku leta 2024.

Vir:

1. FDA, <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-nonprescription-daily-oral-contraceptive>, 13. 7. 2023. <https://edition.cnn.com/2023/07/13/health/fda-otc-birth-control-opill/index.html>, 13. 7. 2023. Perrigo, <https://investor.perrigo.com/2023-07-13-Perrigo-Announces-U-S-FDA-Approval-for-Opill-R-OTC-Daily-Oral-Contraceptive>, 13. 7. 2023.

ZDRAVILO ZA ZDRAVLJENJE PONOVLJENEGA ALI NEODZIVNEGA MULTIPLEGA MIELOMA

Eva Mlinar

Multipli mielom je agresiven in trenutno še neozdravljiv krvni rak. Je druga najpogostejša oblika krvnega raka in vsako leto prizadene okoli 176.000 ljudi po svetu, katerih približno polovica po diagnozi ne doživi več kot pet let (1). Potek bolezni se med bolniki razlikuje, vendar je njena ponovitev skoraj neizogibna. V večini primerov bolniki z multiplim mielomom med zdravljenjem prejmejo več kot štiri različne terapije. Glavni cilj razvoja novih in učinkovitejših zdravil je tako razviti zdravila, ki omogočajo dober nadzor bolezni in omogočajo daljšo življenjsko dobo bolnika. Eno takšnih je zdravilo proizvajalca Pfizer, Elrexfio, katerega pospešeno odobritev je 14. avgusta izdala FDA.

Elrexfio je namenjen za zdravljenje odraslih s ponovljenim ali neodzivnim multiplim mielomom (*relapsed or refractory multiple myeloma*, RRMM), ki so predhodno prejeli že vsaj

štiri terapije, med njimi zaviralce proteasomov, imunomodulator in monoklonsko protitelo proti CD38. Zdravilo apliciramo subkutano in predstavlja imunoterapijo z antigenom zorenja celic B (*B-cell maturation antigen*, BCMA) in proti CD3 usmerjenim bispecifičnim protitelesom (*CD3-directed bispecific antibody*). Mehanizem delovanja temelji na povezavi BCMA na mielomskih celicah in CD3 na celicah T ter s tem aktivaciji celic T, ki nato pobijejo mielomske celice. Raziskava, ki je omogočila odobritev zdravila, MagnetisMM-3 (NCT04649359), je pokazala pozitivne odzive med bolniki, ki so prejeli štiri ali več terapij pred zdravilom Elrexfio. Skupna stopnja odziva na zdravilo je bila 58-odstotna, pri čemer je 82 % udeležencev ohranilo odziv vsaj devet mesecev. Preživetja brez napredovanja bolezni pa še niso dosegli. Zdravilo je v ZDA postalo prvo zdravilo z BCMA, ki omogoča aplikacijo na dva tedna za odzivne bolnike po 24 tednih tedenske terapije, kar za bolnike pomeni manj časa, preživetega v bolnišnicah, in potencialno večje dolgoročno prenašanje zdravila.

Elrexfio pa ni brez neželenih učinkov. Najpogostejši, ki se pojavljajo, so utrujenost, rdečica in srbenje na mestu vboda, driska, kašljanje, slabost in vročina. Možni pa so tudi nevarnejši neželeni učinki, kot so sindrom sproščanja citokinov, nevrološka toksičnost s sindromom nevrotoksičnosti, povezane z imunskimi efektorskimi celicami, poveča se možnost za okužbe, hepatotoksičnost in toksičnost za zarodek. Zaradi resnih neželenih učinkov je Elrexfio trenutno na voljo le preko programa REMS (*Risk Evaluation and Mitigation Strategy*).

Viri:

1. *Cancer.net*, <https://www.cancer.net/cancer-types/multiple-myeloma/statistics>, marec 2023.
2. *Drugs.com*, <https://www.drugs.com/newdrugs/fda-grants-accelerated-approval-elrexfio-elranatamab-bcmm-relapsed-refractory-multiple-myeloma-6076.html>, avgust 2023.
3. *FDA*, <https://www.fda.gov/drugs/resources-information-approved-drugs/fda-grants-accelerated-approval-elranatamab-bcmm-multiple-myeloma>, 14. 8. 2023.



RAZPIS ZA PODELITEV PRIZNANJ SLOVENSKEGA FARMACEVTSKEGA DRUŠTVA V LETU 2024

Odbor za podeljevanje društvenih priznanj objavlja

RAZPIS ZA PODELITEV PRIZNANJ SFD V LETU 2024.

Predloge za podelitev Minařikovega odličja, Minařikovega priznanja ali priznanja častnega člana Društva lahko podajo podružnice in sekcije, potem ko je kandidate potrdil občni zbor podružnice oz. sekcije.

Rok za prijavo kandidatov teče od objave razpisa v Farmaceutskem vestniku do vključno

31. januarja 2024.

Predlagatelji morajo najkasneje do vključno 31. januarja 2024 na naslov **Slovensko farmacevtsko društvo, Dunajska cesta 184A, 1000 Ljubljana (za OPDP)**, predložiti ustrezno datirano, podpisano in žigosano dokumentacijo,

ki jo zahteva 7. člen Pravilnika o podeljevanju priznanj Slovenskega farmacevtskega društva:

- izpolnjen obrazec za podelitev odličja/priznanja/priznanja častnega člana (dostopen na povezavi: <https://www.sfd.si/o-drustvu/drustvena-priznanja/obrazci/>),
 - utemeljitev,
 - pri predlogu za Minařikovo odličje tudi bibliografijo,
 - sklep organa, ki je predlog potrdil,
- izjavo predlagatelja, da jamči za verodostojnost podatkov, vključenih v predlog za podelitev odličja in priznanj, ter da zagotavlja, da je pri izboru upošteval Kodeks farmacevtske etike članov SFD,
 - soglasje kandidata (pridobi predlagatelj).

Dodatno se pošlje elektronski izvod vloge, ki naj vsebuje zgoraj zahtevano dokumentacijo, pri čemer naj bo besedilo utemeljitve v wordu, in sicer na naslov **pisarna@sfd.si**.

FARMAHRIBI – RATITOVEC (16. SEPTEMBER 2023)

Patricija Dolinar, predsednica GP SFD

Tretjo soboto v septembru smo v Gorenjski podružnici Slovenskega farmacevtskega društva že 23. zapored organizirali največji družabni dogodek podružnice – »Farmahribi«. Letos smo prvič ubirali krožno pot v pobočjih Škofjeloškega hribovja – podali smo se na Ratitovec.

Ratitovec predstavlja nadaljevanje grebena Spodnjih Bohinjskih gora, od katerega ga loči Bohinjsko sedlo blizu Soriške planine. Glavne vzpetine na slemenu Ratitovca so: Gladki vrh (1666 m. n. v.), Kremant (1658 m. n. v.), Kosmati vrh (1644 m. n. v.) in Altemaver (1672 m. n. v.), ki je sicer najvišji vrh grebena, bil pa je tudi najvišji vrh našega pohoda.

Pohod smo začeli ob osmih zjutraj. 45 pohodnikov iz cele Slovenije se je začelo zbirati na parkirišču v Železnikih. Bili smo starostno pestra skupina – najmlajša pohodnica je štela 4 leta, najstarejša pa 66 let. Avtobus nas je nato po ovinkasti cesti zapeljal do točke tik pod Soriško planino,

kjer smo začeli naš pohod. Lokalna vodnica Marjeta Nastran nas je na čelu skupine tekom 3-urne poti razveseljevala z zanimivimi pohodniškimi zgodbami, Matej Trobec, planinski vodnik in naš stanovski kolega, pa skrbel, da noben pohodnik ni skrenil na kriva pota, poseljena z gobani in otroško trmo.

Po premaganih 435 metrih nadmorske višine smo se v Krekovi koči na Ratitovcu okrepčali s toplo enolončnico in znamenitim ratitovskim flancatom ter se polni energije podali v dolino v smeri Prtovča, kjer nas je čakal avtobus in nas odpeljal na izhodišče. Skupaj smo kovali načrte za naslednji farmacevtski pohod, zato lahko rečem, da bodo Farmahribi 2024, če nam bo vreme služilo vsaj tako, kot letos, še boljši.

Na tem mestu velja še zahvala največjemu sponzorju dogodka, podjetju Krka d.d., in Javnemu zavodu Gorenjske lekarne, ki sta finančno omogočila organizacijo dogodka.



19. DAN SLOVENSКИH LEKARN – O PRAVILNI IN VARNI UPORABI ZDRAVIL: PREHRANA IN ZDRAVILA

Patricija Dolinar, mag. farm., urednica publikacije Prehrana in zdravila

26. septembra godujeta zavetnika lekarništva sv. Kozma in Damijan. Že 19. leto zapored pa smo na ta dan obeležili tudi »dan slovenskih lekarn«. Organizacija dejavnosti, ki se odvijajo ob praznovanju, poteka pod okriljem Sekcije farmacevtov javnih lekarn Slovenskega farmacevtskega društva. Osrednja tema letošnjega dneva je bila »O pravilni in varni uporabi zdravil: prehrana in zdravila«. Temo smo z različnih zornih kotov predstavili v publikaciji, ki je izšla ob tej priložnosti. Poglavja, ki so vključena v publikacijo, obravnavajo prehrano dojenčkov, otrok in mladostnikov, odraslih in starostnikov, prehrano nosečnic, prehrano športnikov, klinično prehrano ter součinkovanje hrane in zdravil. Avtorice prispevkov so bile Ana Sever iz JZ Goriške lekarne, Lea Kuzmič iz Lekarne Špringer in Patricija Dolinar iz JZ Gorenjske Lekarne.

Z vsebino knjižice smo laično javnost želeli opozoriti na to, da imajo vsa zdravila, ki jih zaužijemo (npr. tablete, kapsule, praški) enako presnovno pot kot zaužita hrana, zato moramo biti zelo pozorni na njihovo medsebojno učinkovanje. Osvetlili smo pomen pravilnega režima jemanja zdravil ter upoštevanja navodil, ki jih ob izdaji zdravila poda farmacevt. Dotaknili smo se pomena uporabe prehranskih dopolnil

za različne starostne skupine in se razpisali o pomenu in vrstah klinične prehrane.

Po nekaterih regijah so farmacevti v okviru praznovanja izvedli tudi različna predavanja za druge zdravstvene kolege in laično javnost, drugje pa so bile aktivnosti bolj vezane na brezplačne storitve, ki so jih lekarne ponudile svojim obiskovalcem (brezplačno: merjenje krvnega tlaka, telesne mase, izdelovanje osebne kartice zdravil, pregled uporabe zdravil). Ker bi si v bodoče v Sekciji farmacevtov javnih lekarn, ki jo vodi Maša Koritnik Zadavec, želeli, da bi pri aktivnostih, vezanih na konkretno temo dneva, proaktivno sodelovali prav vsi njeni člani, je bila pripravljena anketa, s katero želimo oceniti smiselnost in domet dosedanjih aktivnosti in pridobiti ideje, kako bi jih še izboljšali.

Anketa je na voljo na povezavi, do katere dostopate s pomočjo spodnje QR-kode.

Ob praznovanju pa je tudi prav, da se vsako leto spomnimo in (ponovno) ozavestimo, kako odgovoren in nepogrešljiv poklic opravljamo, saj smo zagotovo eni izmed najbolj dostopnih zdravstvenih delavcev, h katerim se številni pacienti najprej zatečejo po nasvet.





Znanost zmaguje

V družbi Pfizer si nenehno prizadevamo za znanstvene dosežke in revolucionarna zdravila, ki pomenijo bolj zdrav svet za vse.¹ Ponosni smo na sodelovanje s tisoč raziskovalnimi mesti in deset tisoč udeleženci raziskav po vsem svetu, s čimer ustvarjamo zdravila, ki spreminjajo življenje.² Cilj vseh naših odločitev je ohranjanje zdravja in kakovosti življenja naših bolnikov. Pri uresničevanju tega se opiramo na vrhunsko svetovno znanost ter na sodelovanje z drugimi udeleženci v zdravstvenem sistemu, da bi izboljšali dostopnost naših zdravil. Navsezadnje je eden naših glavnih ciljev tudi skrb za okolje, ki omogoča razvoj prelomnih dosežkov.³

Literatura: **1.** Pfizer: One of the world's premier biopharmaceutical companies. Dostopno na: <https://www.pfizer.com/>. Dostopano: februar 2023. **2.** Our Science: Pharmaceutical Development. Dostopno na: <https://www.pfizer.com/science>. Dostopano: februar 2023. **3.** Breakthroughs That Change Patients' Lives. Dostopno na: <https://www.pfizer.com.hk/en/our-purpose-en/breakthroughs-that-change-patients-lives>. Dostopano: februar 2023.



Odkritja, ki spreminjajo
življenja bolnikov

Pfizer Luxembourg SARL, GRAND DUCHY OF LUXEMBOURG, 51, Avenue J.F. Kennedy, L - 1855,
Pfizer, podružnica Ljubljana, Letališka cesta 29a, 1000 Ljubljana

PP-UNP-SVN-0074 Datum priprave: februar 2023



Pot do zdravja

Naš cilj so zdravi in srečni ljudje. Smo veletrgovca za prodajo zdravil z najširšo ponudbo izdelkov za humano in veterinarsko medicino v Sloveniji. Odlikujejo nas hitrost, varnost in zanesljivost. Svoje delo opravljamo srčno in predano. Prav zaradi tega nam zaupajo številne lekarne in bolnišnice ter druge zdravstvene in veterinarske ustanove.

Zavedamo se, da nam prihodnost ponuja nešteto izzivov. Premagamo jih lahko z nenehnim izpopolnjevanjem. S kakovostnimi storitvami in s široko izbiro zdravil ter drugih izdelkov bomo zaupanje svojih kupcev opravičevali tudi v prihodnje!

01 470 98 00 | www.kemofarmacija.si

