

# Suvremena farmakoterapija debljine

---

**Samaržija, Nives**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:342226>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-26**



*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Nives Samaržija

SUVREMENA FARMAKOTERAPIJA DEBLJINE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

SVEUČILIŠTE U RIJECI  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI INTEGRIRANI PRIJEDIPLOMSKI I DIPLOMSKI  
STUDIJ MEDICINA

Nives Samaržija

SUVREMENA FARMAKOTERAPIJA DEBLJINE

Diplomski rad

Rijeka, 2023

Mentor rada: izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar, dr. med.

Diplomski rad ocjenjen je dana \_\_\_\_\_ na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. doc. dr. sc. Duška Petranović, prim. dr. med.
2. prof. dr. sc. Sandra Milić, dr. med.
3. prof. dr. sc. Ines Mrakovčić Šutić, dr. med.

Rad sadrži 40 stranica, 5 slika, 1 tablicu, 38 literaturnih navoda.

## ZAHVALA

*Zahvaljujem se svojoj dragoj mentorici, prof. dr. sc. Sanji Klobučar, dr. med. na savjetima i pomoći tijekom pisanja ovog diplomskog rada.*

*Hvala mojoj obitelji, a posebice sestri na podršci, motivaciji i strpljenju tijekom ovih šest godina studija. Uvijek ste bili tu za mene i bili moj oslonac.*

*Želim zahvaliti i svojim prijateljima koji su ovo studiranje učinili lakšim i ispunjenijim.*

## SADRŽAJ RADA

1. UVOD.....	1
2. SVRHA RADA.....	2
3. EPIDEMIOLOGIJA .....	3
4. ETIOLOGIJA DEBLJINE.....	4
4.1. Utjecaj genetike .....	4
4.2. Poremećaj endokrinog sustava.....	6
4.3. Utjecaj okoliša .....	8
4.4. Psihosocijalni čimbenici .....	9
5. PATOFIZIOLOGIJA DEBLJINE .....	9
5.1. Uloga središnjeg živčanog sustava .....	9
5.2. Adipocitokini .....	10
6. KOMPLIKACIJE DEBLJINE.....	12
7. DIJAGNOSTIKA DEBLJINE.....	13
8. LIJEČENJE DEBLJINE .....	15
8.1. Redukcijska dijetoterapija.....	15
8.2. Pojačana tjelesna aktivnost .....	17
8.3. Psihološki pristup.....	18
8.4. Farmakoterapija debljine .....	19
8.4.1. Lijekovi koji smanjuju apsorpciju masti.....	19
8.4.2. Lijekovi sa središnjim djelovanjem .....	20
8.4.3. Agonisti GLP-1 receptora .....	23
8.4.4. Lijekovi u fazi ispitivanja za liječenje debljine .....	24
8.5. Endoskopsko liječenje debljine.....	28
8.6. Barijatrijska kirurgija.....	29
9. RASPRAVA .....	31
10. ZAKLJUČAK.....	33
11. SAŽETAK .....	34
12. SUMMARY .....	35
13. LITERATURA .....	36
14. ŽIVOTOPIS.....	40

## POPIS SKRAĆENICA I AKRONIMA

$\alpha$ - MSH – hormon stimulacije melanocita

ACE – angiotenzin-konvertirajući enzim

ACTH – adrenokortikotropni hormon

ADRB – gen za  $\beta$  adrenergički receptor

AGRP – agouti-povezani protein

ALP – alkalna fosfataza

ALT – alanin aminotransferaza

AST – aspartat aminotransferaza

CART- kokainom i amfetaminom regulirani transkript

CRP – C-reaktivni protein

DDP-4 – inhibitori dipeptidil peptidaze 4

eng. – engleski

EFSA – Europska agencija za sigurnost hrane

GIP –inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozu

GDF-15 – faktor diferencijacije rasta

GLP-1 – glukagonu slični peptid-1

GGT – gama-glutamiltransferaza

cGMP – ciklički gvanozin monofosfat

GNB3 – gen za za  $\beta$ 3- podjedinicu G-proteina

5-HT 2c – 5-hidroksitriptamin (serotonin) 2c

IDF – International Diabetes Federation

ITM – indeks tjelesne mase

KNB – kronične nezarazne bolesti

KVB – kardiovaskularne bolesti

LEP – gen za leptin

LEPR – gen za leptinski receptor

MC4R – melanokortin-4 receptor

MKB – međunarodna klasifikacija bolesti

NAFLD – nealkoholna masna bolest jetre

NASH – nealkoholni steatohepatitis

NPY – neuropeptid Y

OS – opseg struka

OSA – opstruktivna apneja u snu

PC1 – prohormon-konvertazu 1

PCOS – sindrom policističnih jajnika

POMC – proopiomelanokortin

PPAR  $\gamma$  – gen za peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor  $\gamma$

SIM1 – gen za transkripcijski čimbenik ( eng. single-minded homolog 1)

SZO- Svjetska zdravstvena organizacija

T3 – trijodtironin

T4 – tiroksin

TNF- $\alpha$  - tumorski nekrotski čimbenik alfa

TRH – tireotropin oslobađajući hormon

TrkB – tropomiozin-receptor-kinazu B

TSH – tiroidni stimulirajući hormon

UCP - geni za razdvajajući protein ( eng. Uncoupling protein 1)



## 1. UVOD

Rezultat prekomjernog nakupljanja masti u organizmu jest debljina, kronična metabolička bolest (MKB-66). Indeks tjelesne mase (ITM) služi kao osnovni pokazatelj za procjenu debljine u kliničkoj praksi. Izračunava se tako da se tjelesna masa osobe izražena u kilogramima podijeli s visinom u metrima na kvadrat ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). (1) Izračunate vrijednosti ITM-a mogu se svrstati u nekoliko skupina koje uključuju pothranjenost ( $\text{ITM} < 18,5 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), normalna tjelesna masa ( $\text{ITM} = 18,5\text{-}24,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ), preuhranjenost ( $\text{ITM} = 25,0\text{-}29,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ ) i debljina ili pretilost ( $\text{ITM} > 30 \text{ kg}/\text{m}^2$ ). Debljina se dalje može podijeliti u tri stupnja; debljina 1. stupnja  $\text{ITM} = 30,0\text{-}34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ , debljina 2. stupnja  $\text{ITM} = 35,0\text{-}39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$  i debljina 3. stupnja  $\text{ITM} > 40 \text{ kg}/\text{m}^2$ . Osim ITM-a, za dodatnu procjenu tipa preuhranjenosti koristi se i mjera opseg struka (OS). Prema konsenzusu Međunarodne federacije za dijabetes (IDF) središnja pretilost u Europljana (visceralna, androidna, jabukolika pretilost ili pretilost gornjeg dijela tijela) jest kada je prisutan opseg struka  $\geq 94$  cm u muškaraca i  $\geq 80$  cm kod žena. Te se vrijednosti razlikuju među pojedinim etničkim skupinama. (1, 2) Debljina predstavlja veliki zdravstveni problem te je postala jedan od značajnih i vodećih uzroka invaliditeta i smrti odraslih, ali i djece i adolescenata. Stoga, važno je na vrijeme prepoznati debljinu kao bolest, procijeniti stanje preuhranjenosti ili debljine te utvrditi moguće uzroke i komplikacije same bolesti. Ključno je preporučiti pacijentu za njega najbolje dostupne mogućnosti liječenja koje prije svega uključuju promjenu načina života s promjenom načina prehrane i uključivanjem tjelesne aktivnosti, ali s neizostavnom psihološkom podrškom. Nadalje, za pacijente s opsežnijim stupnjem debljine dostupna je odgovarajuća farmakološka terapija, endoskopsko liječenje i barijatrijska kirurgija. (2) Farmakološki pripravci predstavljaju jednu od opcija za liječenje osoba s debljinom i ne bi trebalo odgađati njihovu primjenu, ukoliko postoji indikacija. (2)

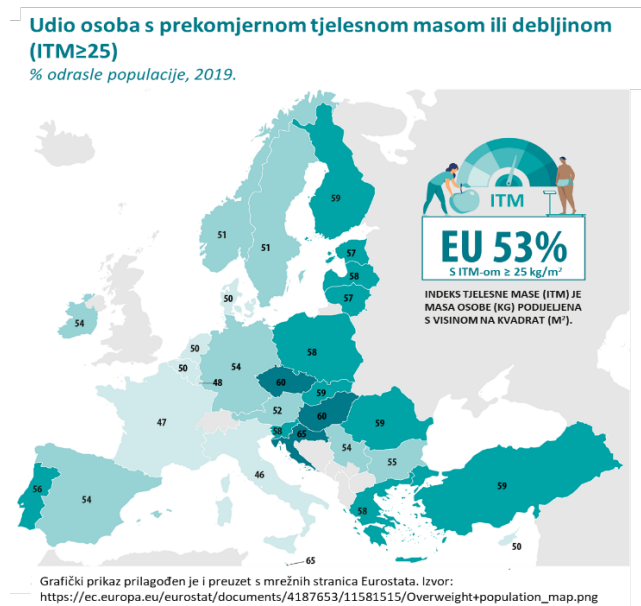
## 2. SVRHA RADA

Budući da je debljina bolest koja je globalni problem i koja je dosegla razmjer epidemije, svrha ovog rada je ukazati na dostupne mogućnosti liječenja debljine, s posebnim naglaskom na farmakološke pripravke. Na temelju stručne literature, razmotrit ću učinkovitost i sigurnosni profil trenutno dostupnih pripravaka u Hrvatskoj, ali i ostatku svijeta, sa posebnim osvrtom na buduće farmakoterapijske opcije.

### 3. EPIDEMIOLOGIJA

Debljina je kompleksna multifaktorijalna bolest karakterizirana prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva te povećanim rizikom za nastanak mnogih kroničnih nezaraznih bolesti (KNB) uključujući kardiovaskularne bolesti (KVB), šećernu bolest tipa 2, čitavog niza zloćudnih bolesti te opstruktivne apneje u snu (OSA). (3) Nakon visokog krvnog tlaka, nepravilne prehrane i pušenja, prekomjerna tjelesna masa i debljina su četvrti najčešći čimbenik rizika za razvoj KNB-a u europskoj regiji SZO-a. Prekomjerna tjelesna masa i debljina su među vodećim čimbenicima rizika za invaliditet, uzrokujući pritom 7% od ukupno godina života s invaliditetom. Preuhranjenost i debljina se susreću u gotovo 60% odraslih osoba i kod jednog od troje djece, odnosno 29% dječaka i 27% djevojčica. (4)

Problem preuhranjenosti i debljine je porastao do razmjera epidemije, pri čemu više od četiri milijuna ljudi svake godine umire zbog prekomjerne tjelesne težine ili pretilosti prema podacima iz 2017. godine prema globalnom teretu bolesti. Stope prekomjerne tjelesne mase i pretilosti jesu u porastu i kod odraslih i kod djece. U razdoblju od 1975. do 2016. godine prevalencija prekomjerne tjelesne mase i debljine djece i adolescenata u dobi od 5 do 19 godine je porasla s 4% na 18% na globalnoj razini. Debljina je nekada bila problem samo u zemljama s visokim dohotkom, no danas prekomjerna tjelesna masa i debljina su u značajnom porastu u zemljama s niskim i srednjim dohotkom, osobito u urbanim sredinama. (5) Prema navodu Eurostata Republika Hrvatska i Malta imaju najviši udio odraslih osoba s preuhranjenošću ili debljinom s udjelom od 65% za 2019. godinu, pri čemu je 42% imalo prekomjernu masu, a 23% debljinu. (Slika 1.) Normalnu tjelesnu masu u 2019. godini je imalo 34% odraslih osoba, dok je bilo 1% pothranjenih. Također, postoje i razlike među spolovima pri čemu je 73% muškaraca imalo prekomjernu tjelesnu masu ili debljinu naspram 59% žena. (6)



**Slika 1.** Udio osoba s preuhranjenošću ili debljinom prema Eurostatu iz 2019. godine. (6)

#### 4. ETIOLOGIJA DEBLJINE

Debljina je multifaktorijalna bolest u čijoj se podlozi nalaze genetički čimbenici, endokrinološki, okolišni te psihosocijalni utjecaj. Najčešće nastaje kao posljedica međudjelovanja okolišnih čimbenika s genetičkim. (7)

##### 4.1. Utjecaj genetike

Utjecaj genetike na debljinu može se pratiti kao posljedica mutacije jednog gena; monogenetski oblik ili kao posljedica mutacije više gena; poligenetski oblik. Osim toga, postoje i odgovarajući genetički sindromi koje prati debljina. Monogenetski oblik pretilosti predstavlja rjeđi oblik pretilosti, a povezan je uz mutaciju jednog gena koji sudjeluje u kodiranju različitih čimbenika koji su uključeni u signalne puteve sa središnjom ulogom u regulaciji apetita i energetske ravnoteže. (7) Ovdje se može raditi o mutaciji gena za leptin i njegov receptor, mutaciji gena za proopiomelanokortin (POMC), mutaciji gena za melanokortin-4 receptor (MC4R), mutaciji gena za prohormon-konvertazu 1 (PC1), mutaciji gena za tropomiozin-receptor-kinazu B (TrkB) te mutaciji gena za transkripcijski čimbenik SIM1. Količina leptina u organizmu je

proporcionalna količini masnog tkiva. Oslobođeni leptin iz adipocita se veže za receptore u mozgu te na taj način, u normalnim okolnostima suprimira unos hrane i povećava potrošnju energije. Kod mutacije gena, ovaj utjecaj je smanjen i poremećen. (7) U postojanju mutacije gena za POMC djeca imaju crveno pigmentiranu kosu i blijedu kožu zbog nedostatka djelovanja melanocit-stimulirajućeg hormona na melanokortin-1 receptore, budući da je POMC prekursor za ACTH u hipofizi. Također, zbog nedostatka POMC-a dolazi do hiperfagije i pretilosti u ranoj dobi zbog manjka prijenosa signala melanokortina preko MC4R-a. (7) Postoji više različitih mutacija u genu za MC4R koje se povezuju s pretilosti. U osoba s mutacijama u genu PC1 je prisutna pretilost, problemi s apsorpcijom u tankom crijevu, hiperkortizolemija te neučinkovito metaboliziranje prohormona. Mutacija u genu TrkB povezana je uz hiperfagijsku pretilost, ali i probleme s pamćenjem, učenjem i nocicepcijom. Ako postoji mutacija gena za transkripcijski čimbenik SIM1 razvija se pretilost. Bjelančevina SIM1 je pod utjecajem  $\alpha$ -MSH-a koji inhibira unos hrane, ali kod mutacije je to poremećeno. (7)

Češći genetički sindromi koje prati debljina jesu Prader-Wilijev sindrom, Bardet-Biedlov sindrom, Alstromov sindrom, Borjeson-Forssman-Lehmannov sindrom, Cohenov sindrom, Albrightova nasljedna osteodistrofija te Sindrom fragilnog X-kromosoma. (7)

Poligeniski oblik pretilosti, koji je učestaliji, povezan je uz promjene na više različitih gena. Postoji više od 240 gena koji mogu utjecati na tjelesnu masu i debljinu, a oni su uključeni u biološke funkcije kao što su regulacija unosa hrane, potrošnja energije, metabolizam glukoze i lipida, razvoj masnog tkiva te upalne procese. (7) Geni kandidati koji se povezuju s debljinom su gen za peroksisomskim proliferatorom aktivirani receptor  $\gamma$  (PPAR  $\gamma$ ), geni za  $\beta$ 2 i  $\beta$ 3-adrenergički receptor (ADRB2 i ADRB3), geni za razdvajajući protein (UCP), gen za tumorski nekrotski čimbenik alfa (TNF- $\alpha$ ), gen za angiotenzin-pretvarajući enzim (ACE), gen za  $\beta$ 3-podjedinicu G-proteina (GNB3), gen za leptin (LEP) i gen za leptinski receptor (LEPR). (7)

U razvoju pretilosti značajnu ulogu imaju i epigenetički utjecaji. Epigenetički utjecaj se odnosi na nasljedne promjene i promjene u ekspresiji gena koje su potaknute čimbenicima okoliša, ali bez promjena u sekvenciji DNA-a, no s utjecajem na funkciju gena. (7)

#### 4.2. Poremećaj endokrinog sustava

Bolesti endokrinog sustava koje su mogući razlog debljine jesu hipotireoza, hiperkortizolemija (Cushingov sindrom / Cushingova bolest), hiperandrogenizam u žena, odnosno hipoandrogenizam u muškaraca, bolesti hipotalamusa i hipofize. (8) Hipotireoza, hiperandrogenizam ili Cushingov sindrom su uglavnom povezani s preuhranjenošću ili debljinom prvog i drugog stupnja, dok je debljina trećeg stupnja obično povezana s poremećajem funkcije hipotalamusa i hipofize kada se radi o endokrinološkim uzrocima debljine. (7) Hipotireoza je kronična bolest povezana s nedostatkom hormona štitnjače, tiroksina (T4) i trijodtironina (T3) što može biti posljedica smanjenog stvaranja ili izlučivanja hormona štitnjače. (9) U rjeđim slučajevima postoji smanjena osjetljivost perifernih tkiva na djelovanje hormona štitnjače. Hipotireoza se može podijeliti u primarnu hipotireozu koja nastaje kao posljedica bolesti štitnjače te je najčešće vezana uz autoimuni proces (Hashimotov tireoiditis) u kojem dolazi do stvaranja cirkulirajućih protutijela na tkivo štitnjače. Nadalje, postoji sekundarna hipotireoza koja nastaje kao posljedica bolesti hipofize te tercijarna hipotireoza koja nastaje kao posljedica bolesti hipotalamusa. (7, 9) Simptomi hipotireoze su nespecifični, a uključuju umor, slabije podnošenje hladnoće, suhoću kože, bradikardiju, opstipaciju, mogući su i pleuralni izljevi, a žene s hipotireozom mogu imati menoragiju ili sekundarnu amenoreju. Porast tjelesne težine u osoba s hipotireozom može biti posljedica smanjene peristaltike crijeva i odlaganja glikoproteina u stijenkama crijeva što uzrokuje usporenu razgradnju hrane i opstipaciju. Uslijed smanjene aktivnosti hormona štitnjače prisutno je pojačano nakupljanje hijaluronske kiseline u dermisu i drugim tkivima, a higroskopno

svojstvo hijaluronske kiseline uzrokuje nastajanje mucinoznog edema. Kako hormoni štitnjače utječu i na rad srca i krvnih žila sa negativnim inotropnim učinkom i smanjenim protokom krvi kroz bubrege, smanjenom glomerularnom filtracijom i tubularnom reapsorpcijom i sekrecijom pridonosi se povećanom zadržavanju vode u organizmu, a time i povećanju tjelesne mase. (7) Cushingov sindrom uključuje skup simptoma koji nastaju kao odraz prekomjernog cirkulirajućeg kortizola u organizmu, endogenog ili egzogenog izvora, dok je Cushingova bolest povezana uz povećano lučenje ACTH-a iz hipofize, najčešće vezano uz adenom. (10) Tipičan izgled osoba koje boluju od Cushingova sindroma uključuje okruglo lice poput mjeseca, raspored masnog tkiva u području trupa i masne jastučice u području supraklavikularnih jama i vrata uz tanke ekstremitete. Prisutne su i strije u području trbuha, prsa i natkoljenica, tanka koža, sklona modricama te smanjena mišićna masa. Pojava debljine u oboljelih od Cushingova sindroma povezana je uz neizravan učinak kortizola na hormone štitnjače i hormon rasta. Kortizol djeluje na supresiju lučenja TSH-a i inhibira enzim tiroksin 5-dejodinazu koji je uključen u pretvorbu tiroksina u trijodtironin. Također, smanjuje izlučivanje hormona rasta. (7) Osim toga, kortizol potiče glukoneogenezu, glikogenolizu uz razvitak inzulinske rezistencije. (10) Poremećaj funkcije hipotalamusa i hipofize najčešće je vezan uz tumorski, granulomski ili upalni proces u tim regijama ili metaboličke i degenerativne bolesti središnjeg živčanog sustava. Ukoliko postoji oštećenje hipotalamusa ili hipofize, to se može očitovati smanjenom sekrecijom jednog ili svih hormona hipofize (panhipopituitarizam). Uslijed nedostatka TRH-a razvit će se tercijarna hipotireoza, a nedostatak hormona rasta također pridonosi razvitku debljine. (7) Bolesti hipotalamusa mogu i izravnim načinom pridonijeti razvitku debljine. Kod oštećenja hipotalamusa bit će poremećena regulacija hranjenja što rezultira hiperfagijom, pretilošću i inzulinskom rezistencijom. Osim toga, kod oštećenja hipotalamusa može postojati neosjetljivost na endogeni leptin što također pridonosi razvitku pretilosti. (7) Sindrom policističnih jajnika (PCOS) je endokrino-metabolički

poremećaj kojeg karakteriziraju hiperandrogenizam i anovulacije. Sama debljina ima važnu ulogu u nastanku PCOS-a, te ona može biti i uzrok, ali i posljedica hiperandrogenizma. (7)

#### 4.3. Utjecaj okoliša

Iako genetika može pridonijeti pojačanoj osjetljivosti za razvitak pretilosti, nagli porast pretilosti u posljednjim desetljećima nije uglavnom vezan uz genetiku, već uz promjene u tjelesnoj aktivnosti i prehranbene navike. Smanjena razina tjelesne aktivnosti, porast sjedilačkog načina života, porast konzumacije brze hrane pridonose razvitku debljine. (11)

Utjecaj okolišnih čimbenika se odnosi na utjecaj pojedinih faktora okoliša na ponašanje pojedinca. Ponašanje pojedinca uključuje konzumaciju hrane, tjelesnu aktivnost te osobnu psihologiju, a utjecaj faktora iz okoliša na ponašanje pojedinca uključuje dostupnost hrane, okolišne uvjete za tjelesnu aktivnost i društvene odnose i veze. (7) Okolišni čimbenici koji utječu na konzumaciju hrane jesu poželjan okus, veličina porcija, izgled, porast dostupnosti gotove i polugotove hrane. Konzumacija hrane u ugostiteljskim objektima povezana je uz unos veće količine hrane, koja obično sadržava i više masti, soli i šećera. Također, samo uređenje objekata koje uključuje žarke boje, jako svjetlo, ravne linije namještaja te glasna glazba djeluju poticajno da se jede brže i u većim količinama. (7) Osim toga, hrana koja nema nutritivnu vrijednost je lako dostupna preko automata za hranu i *drive-in* objekata. Kao odraz navedenog sve se više upotrebljava termin obesogeni okoliš. Obesogeni okoliš uključuje mnoštvo jeftine, ukusne, lako dostupne hrane koja ima visoku energijsku vrijednost i koja se masovno reklamira putem različitih medija, a pridonosi razvitku pretilosti. (7) Pojedinač obavlja određene aktivnosti kao odraz urođenih i stečenih navika ponašanja. Sklonost za aktivnost i kretanje se razvija tijekom trudnoće i ranog djetinjstva. Djeca imaju odgovarajuću razinu urođenog kapaciteta za vježbanje, no sama sklonost prema kretanju i aktivnostima se razvija prema roditeljskom uzoru, a kasnije i ovisno prema osobnoj edukaciji o tjelesnoj aktivnosti. (7)



#### 4.4. Psihosocijalni čimbenici

Osobe s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom često su izložene stigmatizaciji. Stigmatizacija je prisutna na poslu; gdje su češće manje plaćene i teže dobivaju posao, u društvu; gdje su izložene verbalnom zadirivanju i izolaciji, a često i u zdravstvenim ustanovama. (12) Kod osoba s debljinom češće se susreće depresija. Povezanost depresije i debljine se tumači na dva načina; budući da su osobe s debljinom često izložene stigmatizaciji, to nerijetko vodi prema nižem samopoštovanju, negativnoj slici o sebi, a time i većem riziku razvoja depresije. Ako je u nekoj sredini manje uobičajena debljina, tada je i veći psihološki utjecaj na tu osobu. S druge strane, promatraju se i standardi mršavosti. Za osobe koje imaju prekomjernu tjelesnu masu i debljinu ostvarivanje takvih standarda kao i provođenje same dijete može biti vrlo stresno, što također može voditi u depresiju. (12) Povezanost psihopatologije i debljine se više očituje kao emocionalna reakcija na tjelesno stanje i popratne socijalne postupke, nego kao podležeća psihopatologija kao uzrok pretilosti. (12)

### 5. PATOFIZIOLOGIJA DEBLJINE

Masno tkivo je endokrini organ koji se sastoji od adipocita, fibroblasta, makrofaga, stromalnih stanica, monocita i preadipocita. Putem lučenja različitih hormona i citokina masno tkivo ostvaruje interakciju sa središnjim živčanim sustavom i perifernim tkivima. Masno je tkivo uključeno i u procese angiogeneze, adipogeneze, stvaranje i razgradnju izvanstaničnog matriksa, imunski odgovor te procese homeostaze. (13)

#### 5.1. Uloga središnjeg živčanog sustava

Hipotalamus ima središnju ulogu u regulaciji potrebe za hranom preko centara za glad i centara za sitost. U hipotalamus dopijevaju živčani signali iz probavnog sustava o ispunjenosti želuca, kemijski signali od sastojaka hrane u krvi, signali od strane probavnih hormona i hormona koje

izlučuje masno tkivo, te signali iz moždane kore vezano uz izgled, okus i miris hrane. (13) Prilikom podraživanja lateralnih jezgara hipotalamusa nastupa nezasitno uzimanje hrane, dok podraživanje ventromedijalnih jezgara hipotalamusa daje osjećaj sitosti. Ukoliko dođe do oštećenja paraventricularnih jezgara često dolazi do pojačane želje za hranom, dok nasuprot tome, oštećenje dorzomedijalnih jezgara potiskuju želju za hranom. (13) U arkuatnim jezgrama hipotalamusa postoje dvije vrste neurona koji su uključeni u nadzor apetita i potrošnje energije, POMC neuroni i NPY-AGRP neuroni. POMC neuroni stimuliraju melanocyte ( $\alpha$ -MSH) i prijepis reguliran kokainom i amfetaminom te njihovom aktivacijom se smanjuje unos hrane i povećava potrošnja energije. Nasuprot tome, NPY-AGRP neuroni proizvode tvari koje potiču hranjenje (oreksigenične tvari) te na taj način povećavaju unos hrane i smanjuju potrošnju energije. (13)

## 5.2. Adipocitokini

Adipociti izlučuju hormon leptin koji djeluje stimulacijski na POMC neurone te daje osjećaj sitosti, ali ujedno i inhibicijski na NPY-AGRP neurone smanjujući osjećaj gladi. U osoba s debljinom postoji rezistencija na leptin, pa izostaje osjećaj sitosti i smanjenje uzimanja hrane. (13).

**Tablica 1.** Djelovanje leptina u normohranjenih i u osoba s debljinom (13)

	<b>Leptin u normohranjenih</b>	<b>Hiperleptinemija u osoba s debljinom</b>
Glukoza u plazmi	↓	↑
Inzulin	↓	↑
Adenozin monofosfat kinaza	↑	↓
Intracelularni lipidi	↓	↑
Inzulinska osjetljivost	↑	↓
Adiponektin	↑	↓
Apelin	↓	↑
Rezistin	↓	↑
ITM	↓	↑

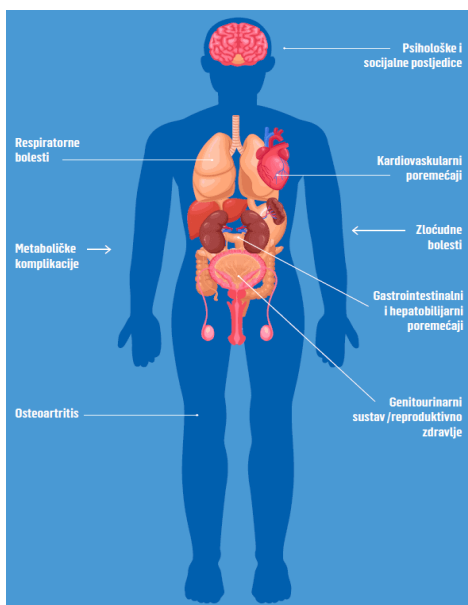
U razdoblju gladovanja, vrijednost leptina se snižava te dolazi do porasta apetita i smanjenja potrošnje energije. Nasuprot tome, prilikom obilne ponude hrane, vrijednosti leptina rastu i dolazi do smanjenja apetita i pojačane energijske potrošnje. Povratna sprega leptina se može pratiti na kratkoročnoj razini, gdje prilikom dnevnog uzimanja hrane dolazi do porasta razine leptina i tako se nalazi u interakciji sa signalima za osjećaj sitosti, te dugoročnoj razini, gdje njegova bazalna vrijednost održava količinu masnih zaliha. (13) Mehanizam povratne sprege i održavanje konstantne tjelesne mase održava se kada postoji oko 20% masti u tjelesnoj masi, no pri 30% i više masti u tjelesnoj masi, što se nalazi u osoba s prekomjernom tjelesnom masom, ti mehanizmi zakazuju te dolazi do razvoja rezistencije na leptin i do njegovog porasta. (13) Mogući mehanizmi razvoja rezistencije uključuju: porast proteina supresora citokinskog signalinga 3, koji je induciran leptinom, ali djeluje na smanjenje njegova centralnog učinka, zatim prolazak leptina kroz krvno-moždanu barijeru i njegov izravan učinak, te učinak C-reaktivnog proteina koji se veže za leptin i na taj način pridonosi smanjenju njegovog centralnog i perifernog učinka. (13) Uloga leptina može se pratiti i kroz njegov utjecaj na imunski sustav. Naime, leptin djeluje poticajno na aktivnost fagocita, sintezu dušičnog oksida, sintezu raznih proupalnih citokina u makrofagima i monocitima, potiče kemotaksiju te diferencijaciju T-stanica prema Th1 odgovoru. Prema navedenom, leptin je proupalni čimbenik, ali istodobno pridonosi zaštiti od infekcija. (13) Također, leptin pridonosi indukciji oksidativnog stresa i pojačanom nakupljanju monocita i makrofaga u stijenci krvnih žila te je na taj način uključen i u procese ateroskleroze. (13) Adipociti izlučuju i hormon adiponektin koji djeluje na pojačavanje osjetljivosti inzulinskih receptora, protuupalno i antiaterogeno, no njegova je vrijednost u pretilih osoba snižena. Iako se radi o hormonu kojeg izlučuju isključivo masne stanice, pad vrijednosti adiponektina se tumači porastom ekspresije  $TNF\alpha$  tijekom nakupljanja visceralne masti, a  $TNF\alpha$  je snažan inhibitor aktivnosti adiponektina. (13) Ostali adipocitokini koje izlučuje masno tkivo jesu rezistin koji pokazuje proupalni učinak u

vaskularnim stanicama, zatim visfatin, apelin koji ima proangiogeni učinak te retinol-vezujući protein 4 koji je vjerojatno uključen u patogenezu šećerne bolesti tipa 2. (13)

## 6. KOMPLIKACIJE DEBLJINE

Debljina je bolest koja je u značajnom porastu posljednjih desetljeća. Kako je debljina u porastu, u porastu su i komplikacije koje vežemo za debljinu. Postoje brojni mehanizmi koji se nalaze u podlozi nastanka komplikacije debljine, ali najznačajniji su kronična upala niskog intenziteta prisutna u organima kao što je jetra, mozak, gušterača, masno tkivo i crijevni mikrobiom. Crijevni mikrobi utječu na metabolizam domaćina preko različitih signalnih puteva s posljedičnim učinkom na upalu, taloženje masti i otpornost na inzulin. (14) Jedna od komplikacija debljine jest šećerna bolest tipa 2. Većina pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 ima debljinu, ali i sam rizik za šećernu bolest tipa 2 raste s porastom tjelesne mase. Nadalje, učestalija je i hipertenzija i dislipidemija s porastom LDL kolesterola i triglicerida i smanjenjem HDL kolesterola. U pretilih osoba češće se susreće i koronarna srčana bolest, srčano zatajenje i moždani udar koji je dva puta učestaliji u pretilih osoba naspram u onih osoba s normalnom tjelesnom masom. (14) Debljina je također glavni patogeni čimbenik za nastanak opstruktivne apneje u snu kako u odraslih tako i u djece. U pretilih osoba veći je rizik i za nastanak astme koja je obično u težim oblicima u odnosu na osobe koje nisu pretile. Pretilost uzrokuje poremećaj imunološkog sustava s posljedičnom povećanom osjetljivošću na infekcije; urinarnog trakta, kože, te bolničke infekcije. Postoje istraživanja koja povezuju pretilost te povećani rizik za reumatoidni artritis, ali i druge autoimune bolesti. Također, pretile osobe slabije reagiraju na cjepiva. (14) Nealkoholna masna bolest jetre (NAFLD) je jedan od češćih uzroka kronične bolesti jetre, a često se susreće u pretilih osoba. Određeni udio te bolesti napreduje dalje do nealkoholnog steatohepatitisa (NASH) s upalom i ozljedom jetre, te posljedičnim povećanim rizikom za cirozu jetre i hepatocelularni karcinom. U pretilih se osoba češće pojavljuju bolesti

žučnog mjehura, pankreatitis te gastroezofagealna refluksna bolest. Debljina je povezana i s povećanim rizikom za nastanak bubrežnih kamenaca, urinarne inkontinencije u žena, ali i bubrežnim zatajenjem. Nadalje, pretilost je jedan od čimbenika rizika za osteoarthritis, giht, demenciju i Alzheimerovu bolest, različite vrste karcinoma (dojke, endometrija, bubrega, jednjaka..), neplodnost te depresiju. (14) Osobe s povećanom tjelesnom masom i pretilošću su također suočene s povećanim rizikom od ozbiljnijih COVID-19 posljedica, uključujući hospitalizaciju, potreba za intenzivnom kliničkom skrbi i smrti. (15)



**Slika 2.** Komplikacije debljine (16)

## 7. DIJAGNOSTIKA DEBLJINE

Debljina je kronična bolest koja je vezana uz prekomjerno nakupljanje masti u organizmu. Liječnici obiteljske medicine moraju prepoznati, a zatim i liječiti debljinu kao bolest, a to zahtjeva individualan pristup svakome pacijentu. Nakon anamneze i procjene čimbenika rizika, potrebno je izmjeriti visinu i težinu na temelju kojih se izračuna ITM. (17) Tjelesna težina i visina se procjenjuju u prostoriji koja je odvojena i koja osigurava privatnost samome pacijentu. Pacijent mora biti bez obuće i u što laganijoj odjeći. (17) ITM kao samostalan pokazatelj nedostatan je za procjenu abdominalne pretilosti, stoga se kao dodatan pokazatelj primjenjuje

opseg struka. Opseg struka je jednostavna metoda koja omogućava daljnje preciziranje nepovoljnog zdravstvenog rizika u kombinaciji sa ITM-om. Također, određivanje ITM-a i opsega struka omogućuje praćenje korisnosti i učinkovitosti intervencija namijenjenih za liječenje debljine i sa debljinom povezanih metaboličkih bolesti. (18) Vrijednosti opsega struka koje se uzimaju kao granične i koje ukazuju na povećan kardiometabolički rizik jesu  $\geq 94$  cm kod muškaraca i  $\geq 80$  cm kod žena. Osim toga, dobro je uzeti u obzir i anatomske raspodjele masnog tkiva pri čemu je ginoidni tip osoba (nizak omjer struka i bokova: u žena  $< 0,8$ ; u muškaraca  $< 0,9$ ) zaštićen od kardiometaboličke bolesti, dok u osoba androidnog tipa, visceralne masti ugrožavaju i djeluju poticajno za nastanak kardiometaboličke bolesti. (2) Nadalje, potrebno je izmjeriti arterijski tlak pomoću manžete koja odgovara opsegu nadlaktice osobe, pritom osoba prije mjerenja arterijskog tlaka mora mirovati barem 10 minuta. Indicirana je i široka laboratorijska obrada koja uključuje određivanje glukoze u plazmi natašte, lipidni profil (ukupni kolesterol, HDL-kolesterol, LDL kolesterol, trigliceridi), procjenu jetrene funkcije (AST, ALT GGT, ALP) s ultrazvučnim pregledom jetre te FibroScanom ukoliko su jetreni parametri povišeni, procjenu bubrežne funkcije (kreatinin, albuminurija), biokemijske parametre upale (CRP), mokraćna kiselina, ukoliko postoji giht, procjenu funkcije štitnjače (TSH), kardiološki pregled te procjena kardiovaskularnog rizika. Ukoliko je potrebno i klinički indicirano, provodi se i dodatna endokrinološka obrada te ispitivanje opstruktivne apneje u snu. (19) Dobiveni pokazatelji iz laboratorija nam omogućuju i procjenu kriterija za metabolički sindrom (1. opseg struka  $\geq 94$  cm u muškaraca i  $\geq 80$  cm u žena, 2. vrijednosti triglicerida  $\geq 1,7$  mmol/L ili postoji specifično liječenje abnormalnosti lipida, 3. HDL kolesterol  $< 1,03$  mmol/L u muškaraca i  $< 1,29$  mmol/L u žena, 4. arterijski tlak: sistolički  $\geq 130$  ili dijastolički  $\geq 85$  mmHg ili liječenje prethodno dijagnosticirane arterijske hipertenzije, 5. glukoza  $\geq 5,6$  mmol/L ili ranije dijagnosticirana šećerna bolest tipa 2) prisustvo kojih ukazuje na podložnost razvoju kardiometaboličkog sindroma, a naročito šećerne bolesti tipa 2. (19)

## 8. LIJEČENJE DEBLJINE

Debljina je kronična bolest koja zahtjeva i kroničnu terapiju. Glavni ciljevi u pristupu liječenju debljine uključuju redukciju tjelesne težine, prevenciju daljnjeg dobivanja na masi, održavanje tjelesne težine nakon postignutih željenih rezultata, smanjenje čimbenika rizika i komorbiditeta povezanih s debljinom te poboljšanje kvalitete života. (20) Pristupi liječenju debljine ovisit će o povijesti tjelesne težine, ITM-u i prisutnim komorbiditetima, a oni uključuju promjene u načinu života s redukcijom dijetoterapijom i povećanjem tjelesne aktivnosti, odgovarajuću psihološku potporu, primjenu lijekova, endoskopsko liječenje te barijatrijsku kirurgiju. (20)

### 8.1. Redukcijska dijetoterapija

Određeni broj pacijenata s prekomjernom tjelesnom masom i debljinom ne prepoznaje osjete gladi i sitosti koji su fiziološki prisutni, a uključeni su u kontrolu uzimanja hrane. Stoga, te osobe uzimaju hranu jer je vrijeme za jelo, jer imaju pojačanu želju za hranom, za emocionalnu kompenzaciju ili kao refleksi. Zbog navedenog, važno je ponovno vratiti fiziološke osjećaje gladi i sitosti putem praktičnih vježbi kod kuće. (19) Važno je prepoznati osjećaj gladi koji se javlja progresivno 4-5 h nakon normalnog obroka. Također, preveliki razmak između obroka se ne preporuča jer može dovesti do prekomjerne potrošnje kalorija. Važno je da konzumacija obroka bude u miru, bez uključivanja u bilo što drugo (gledanje televizije, korištenje mobitela). (19) Preporuča se polaganije uzimanje hrane, pažljivo žvakanje kako bi se identificirale različite teksture i okusi, a koji pomažu u prepoznavanju osjećaja sitosti. Nakon 20 minuta od početka uzimanja hrane razvija se osjećaj sitosti što pridonosi samoj kontroli unosa hrane. Cilj je prepoznati hranu i samu konzumaciju iste kroz sva osjetila, kako bi se povratio osjećaj zadovoljstva povezan s hranom i izbjegle automatske reakcije koje dovode do prejedanja. (19) Pacijentu se preporuča i vođenje dnevnika ishrane koji može pomoći pacijentu u lakšem uočavanju frekventnosti obroka (postoji li noćno jelo, međuobroci ili preskakanje obroka),

prehrambene navike i okolišne izazove za pridržavanje zdrave prehrane. Općeniti savjeti za pacijente uključuju smanjenje porcije hrane, izbjegavanje dodatnih noćnih obroka, obavezan doručak, smanjenje epizoda gubitka kontrole ili prejedanja. (1) Na tanjuru normalne veličine preporuča se da polovinu tanjura čini povrće, jednu četvrtinu tanjura zauzima neki izvor proteina poput mesa, ribe, sira, jaja, leće, a drugu četvrtinu škrobna hrana poput žitarica. Voće se nalazi na perifernom djelu tanjura jer se ono može uzimati između obroka. (Slika 3.) (19) Također, preporučuje se mediteranska prehrana u koju je uključeno mnogo povrća, voća, mahunarki, hrana bogata omega 3-masnim kiselinama, poput masne ribe, orašastih plodova i kozjeg sira, preporučuje se i konzumacija maslinovog ulja i avokada. (19)



**Slika 3.** Shematski prikaz mediteranske prehrane (19)

Prema Europskoj agenciji za sigurnost hrane (EFSA) preporučuje se dnevna prehrana s referentnim unosom od 45% do 65% ukupnih kilokalorija iz ugljikohidrata, 20% do 35% iz masti i 0.83 g proteina/kg tjelesne mase. (20) Za mršavljenje se preporučuje dnevni deficit energije od 500 kcal izbjegavanjem energetski bogate hrane. Mast je visokoenergetski makronutrijent koji osigurava više nego dvostruko veću energiju od ugljikohidrata ili proteina. Zbog navedenog, smanjenjem dnevnog unosa masnoća pomaže se u smanjenju dnevnog kalorijskog unosa. Unos masti se može smanjiti uporabom mliječnih proizvoda s niskim udjelom masti, konzumacijom nemasnog mesa i izbjegavanjem skrivenih masnoća. (20)



Međutim, samo ograničenje unosa kalorija mora biti individualizirano i prilagođeno s obzirom na spol, prehrambene navike, tjelesnu aktivnost, prethodne pokušaje dijetete i komorbiditete. (1) U posljednjih godina, sve više su u središtu koncepti personalizirane prehrane temeljeni na genetskom testiranju od strane komercijalnih poslužitelja. Međutim, prema Američkom društvu dijetetike i prehrane nema značajnijih razlika u tjelesnoj težini, ITM-u i opsegu struka promatranih nakon što su rezultati genetskog testiranja uključeni u nutricionističko savjetovanje u usporedbi sa savjetovanjem koje nije uključivalo genetičko testiranje. (20)

## 8.2. Pojačana tjelesna aktivnost

Pojačana tjelesna aktivnost važan je segment programa za smanjenje tjelesne težine u kombinaciji sa smanjenjem unosa kalorija. Savjeti za vježbanje moraju biti prilagođeni sposobnosti i zdravlju pacijenata te se preporuča postepeno povećanje aktivnosti do razine koja je sigurna za pacijenta. (1) Pacijentima se preporučuje najmanje 150 min./tjedno aerobne aktivnosti umjerenog intenziteta, što odgovara hodanju brzinom od 5-6 km/h. Samo uključivanje u neki sport nije neophodno te najbolja tjelesna aktivnost za osobe s prekomjernom, ali i normalnom tjelesnom težinom jest hodanje. (19) Hodanje ima prednost pred ostalim aktivnostima je ne zahtjeva posebnu opremu, osim odgovarajućih tenisica, može se hodati bilo gdje i besplatno je, pacijent si sam može podesiti intenzitet, nagib, kao i odabrati teren (hodanje po pijesku, snijegu). Aerobna tjelesna aktivnost se može kombinirati s treningom snage najmanje dva puta tjedno. (19) Pacijente je potrebno savjetovati za smanjenje sjedilačkog ponašanja (gledanje televizije, korištenje računala) i povećanje dnevnih aktivnosti (hodanje ili vožnja bicikla umjesto korištenje automobila, penjanje stepenicama, umjesto korištenja lifta). (1) Tjelesna aktivnost, osim što pridonosi smanjenju tjelesne mase, smanjuje krvni tlak, poboljšava toleranciju glukoze i osjetljivost na inzulin, poboljšava lipidni profil te fizičku spremnost. Tjelesna aktivnost u kombinaciji s adekvatnim načinom prehrane ima pozitivan

učinak na dugoročno održavanje željene težine, pridonosi osjećaju samopoštovanja, smanjuje anksioznost i depresiju. (1)

### 8.3. Psihološki pristup

Psihološki čimbenici vrlo su značajni u upravljanju debljinom te imaju jak utjecaj na sam uspjeh liječenja, naročito u osoba s teškim oblikom debljine (stupanj III). Psihološke strategije kao što su povećanje motivacije za promjenu, poboljšanje samoučinkovitosti i sposobnosti samoregulacije važan su aspekt u promjeni životnih navika i liječenja pretilosti. (21) Motivacijski intervju je tehnika u kojoj se pristupom punim razumijevanja nastoji ostvariti podizanje motivacije, pokretanje promjene ponašanja i podizanje samopouzdanja. Prilikom motivacijskog razgovora važno je osigurati okolinu u kojoj se pacijent osjeća ugodno i da osjeća razumijevanje osobe s kojom komunicira. (2, 21) Sam motivacijski intervju manje je učinkovit u planiranju djelovanja usmjerenom prema cilju, stoga se pokazao učinkovitijim u kombinaciji s drugim tehnikama nego sam. (21) Kognitivno bihevioralna terapija je važan segment u liječenju debljine, a čiji je cilj modificiranje životnog stila, odnosno promjena navika hranjenja i razine tjelesne aktivnosti. Može se provoditi individualno ili u manjim grupama. Ona uključuje detaljno praćenje, pri čemu osoba zapisuje i prati sve što je pojela i popila tog dana i ukratko opiše okolnosti prilikom kojih je hrana konzumirana, zatim kontrolu podražaja, čija je svrha limitiranje izloženosti znakovima koji mogu potaknuti opsežnije uzimanje hrane. Nadalje, prilikom tretmana osoba uči pravilno jesti i ishranu usmjerava na uravnoteženost s redovitim obrocima i izbjegavanjem zasićenih masnoća. (12) Za što bolju učinkovitost tretmana, važno je djelovati i na uočavanje te mijenjanje stavova i misli koji nisu u skladu s krajnjim ciljem, a vezani su uz regulaciju tjelesne težine i sliku tijela. Prosječni gubitak od 7% do 10% početne težine u periodu od 16 do 24 tjedana uspije se postići kombinacijom niskokalorične dijeta, tjelesne aktivnosti i kognitivno bihevioralne terapije. (12)

#### 8.4. Farmakoterapija debljine

Farmakoterapija debljine indicirana je u odraslih bolesnika čiji je ITM  $>30 \text{ kg/m}^2$ , ali i u bolesnika čiji je ITM  $>27 \text{ kg/m}^2$  uz dodatne čimbenike rizika, poput šećerne bolesti ili dislipidemije. Primjena lijekova se preporuča kada uz promjenu prehrane, povećanje tjelesne aktivnosti i promjenu životnih navika nije postignut gubitak na tjelesnoj težini za najmanje 5% nakon 3 mjeseca ili 10% u razdoblju od 6 mjeseci. Bolesnike na medikamentoznoj terapiji treba redovito kontrolirati te ukoliko se ne postigne gubitak tjelesne mase od 5% tijekom liječenja kroz razdoblje od 3 mjeseca, indiciran je prekid uzimanja lijekova. (12) Prema mehanizmu djelovanja razlikuju se dvije skupine lijekova; centralno djelujući koji djeluju na modulaciju signalnih puteva u središnjem živčanom sustav s učinkom na potiskivanje apetita, i periferno djelujući koji smanjuju apsorpciju hranjivih tvari. (32) Lijekovi za kontrolu tjelesne mase i liječenje debljine čija je primjena odobrena u Hrvatskoj jesu orlistat, liraglutid, semaglutid i kombinacija naltrekson/bupropion. (2)

##### 8.4.1. Lijekovi koji smanjuju apsorpciju masti

Orlistat je umjereno potentan, specifičan, reverzibilni inhibitor gastrointestinalnih lipaza (želučanih i gušteračnih) koji na taj način smanjuje apsorpciju masti iz probavnog trakta, ograničavajući tako kalorijski sadržaj konzumiranih obroka. Farmakološki učinak ostvaruje stvaranjem kovalentne veze s aktivnim serinskim mjestom želučane i gušteračne lipaze u lumenu gastrointestinalnog trakta čime sprječava te enzime da hidroliziraju masti u slobodne masne kiseline i monogliceride koji se mogu apsorbirati. (22) Njegov je učinak minimalan u stanjima niskog unosa masti;  $<45 \text{ g}$  ili  $<20\%$  energije iz masti na dan. Postoji minimalna sistemska apsorpcija orlistata te nema akumulacije tijekom liječenja u razdoblju od 2 godine. (22) Orlistat je raspoloživ u dozi od 60 mg i 120 mg u kapsulama, a primjenjuje se 3 puta na

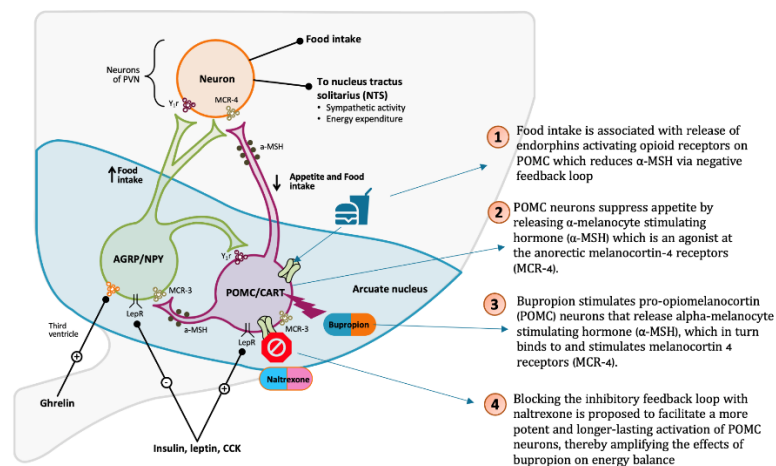
dan prije glavnih obroka. (2) Orlistat je indiciran u liječenju pretilosti kao i u osoba imaju prekomjernu tjelesnu težinu te neke čimbenike rizika, u kombinaciji s hipokaloričnom dijetom. Hipokalorična dijeta ne bi trebala sadržavati više od 30% kalorija iz masti, a unos masti bi trebao biti ravnomjerno raspoređen kroz obroke kako bi se smanjili gastrointestinalni neželjeni učinci. Također, ako u obroku nema masti, orlistat se može izostaviti. (22) Najčešći neželjeni učinci orlistata su učestale masne, proljevaste stolice, vjetrovi, nagon za hitnom defekacijom i nadutost, a što je posljedica neapsorbirane masti iz hrane. (12) Tijekom dugoročne primjene orlistata može se razviti nedostatak vitamina topljivih u mastima (A, D, E, K) zbog čega se tim pacijentima preporučuje uzimanje multivitaminskog dodatka koji sadrži vitamine topljive u mastima, 2 sata prije ili nakon uzimanja orlistata. Orlistat je kontraindiciran u trudnoći i dojenju, u osoba s kroničnim malapsorpcijskim sindromom ili kolestazom. (22) Orlistat zajedno sa promjenom životnih navika pridonosi do 3% većem gubitku tjelesne težine u usporedbi s placebo. Tijekom ranijih studija, utvrđeno je da prosječni gubitak tjelesne težine iznosi 2,6 kg nakon terapije kroz 6 mjeseci, odnosno 2,9 kg kroz razdoblje od 12 mjeseci. Također, orlistat pridonosi smanjenju opsega struka, krvnog tlaka, ukupnog i LDL kolesterola, dok ne utječe na razinu HDL kolesterola i triglicerida. (12)

#### 8.4.2. Lijekovi sa središnjim djelovanjem

Naltrekson/bupropion je kombinacija dviju aktivnih tvari sa središnjim djelovanjem, a čini još jednu terapijsku mogućnost za liječenje pretilosti. Naltrekson je dugodjelujući, specifični antagonist opioidnih receptora koji se koristi u liječenju ovisnosti o alkoholu i opioidima, te kod teških otrovanja opioidima. (22) Bupropion je neselektivni inhibitor ponovne pohrane dopamina i noradrenalina te se koristi u liječenju depresivnih poremećaja i ovisnosti o nikotinu. Bupropion djeluje stimulacijski na POMC neurone u hipotalamusu s posljedičnim otpuštanjem  $\alpha$ -MSH koji se veže na receptor melanokortina 4. Aktivacija tog receptora rezultira smanjenjem

unosna hrane i povećanjem energijske potrošnje. POMC neuroni uz  $\alpha$ -MSH luče i  $\beta$ -endorfine koji su uključeni u negativnu povratnu spregu s POMC neuronima te inhibiraju izlučivanje  $\alpha$ -MSH. Međutim, blokadom opioidnih receptora naltreksonom, inhibirana je negativna povratna sprega što omogućuje jaču i trajniju aktivaciju POMC neurona i posljedično pojačan učinak bupropiona. (Slika 4.) (22,23) Doza naltrekson/bupropion koja se preporuča u liječenju pretilosti je 16 mg/180 mg dva puta dnevno. Najčešće nuspojave koje se javljaju primjenom ovog lijeka jesu mučnina, povraćanje, glavobolja, omaglica i nesаница. Naltrekson/bupropion jest kontraindiciran ukoliko postoji nekontrolirana arterijska hipertenzija, konvulzije, tumor središnjeg živčanog sustava, bipolarni poremećaj u anamnezi. Također, lijek ne smiju primjenjivati osobe koje su na odvikavanju od alkohola, opijata, benzodiazepina, barbiturata ili antiepileptika. (2)

#### Mechanism of Naltrexone and Bupropion (Contrave) Combination



Billee, S.K., Sinnayah, P. and Cowley, M.A., 2014. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacological research*, 84, pp.1-11.

**Slika 4.** Mehanizam djelovanja naltrekson/bupropion (23)

Fentermin/topiramata je kombinacija dviju aktivnih tvari pri čemu fentermin djeluje kao središnji simpatomimetik koji dovodi do povećanog izlučivanja serotonina, noradrenalina i dopamina, dok je topiramata agonist gama-aminomaslačne kiseline, antagonist glutamata i

inhibitor karboanhidraze. (22) Smatra se da ta kombinacija može pridonijeti smanjenom unosu hrane, ali točan mehanizam djelovanja u liječenju pretilosti nije sasvim poznat. Lijek je dostupan i odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove u dozama 3,75 mg/23 mg, 7,5 mg/46 mg te u dozi 15 mg/ 92 mg, dok ga Europska agencije za lijekove nije odobrila zbog zabrinutosti u vezi učinkovitosti i sigurnosti lijeka. Fentermin se lako apsorbira i odmah oslobađa, ostvarujući učinak rano tijekom dana, dok topiramata se produljeno oslobađa te ostvaruje učinak kasnije tijekom dana. (32) Prema dostupnim podacima, lijek se pokazao korisnim u smanjenju tjelesne težine kod osoba sa sindromom kompulzivnog prejedanja i bulimijom nervozom, međutim, studija je provedena na samo 22 pacijenata zbog čega je i ograničavajuća. (22)

Lorkaserin je selektivni agonist 5-HT<sub>2c</sub> serotoninskog receptora. Lorkaserin pridonosi smanjenju tjelesne težine stimulacijom tih receptora u POMC/CART neuronima u hipotalamusu. Također, smatra se da putem istog receptora djeluje u stimulaciji sustava za nagrađivanje. (22) Za procjenu učinkovitosti i sigurnosti lorkaserina provedeno je nekoliko kliničkih ispitivanja. Tijekom kliničkog ispitivanja BLOOM (eng. Behavioral Modification and Lorcaserin for Overweight and Obesity), koje je uključivalo 3182 osoba s prosječnim ITM-om 36,2 kg/m<sup>2</sup>, skupina koja je primala lorkaserin izgubila je prosječno 5,8 kg u usporedbi sa skupinom na placebo koja je izgubila u prosjeku 2,2 kg. (32) Američka agencija za hranu i lijekove odobrila je lijek u svrhu liječenje pretilosti zajedno s modifikacijom načina života, no 2020. je povučen zbog povećanog rizika za malignitet. (25) Zbog sigurnosnih razloga, lijek nije odobren od Europske agencije za lijekove. Potreban je oprez prilikom uzimanja lorkaserina u pacijenata koji uzimaju lijekove sa utjecajem na serotonergični sustav, kod osoba s dijabetesom zbog rizika za hipoglikemiju i oštećenja srčanih zalistaka. (22)

#### 8.4.3. Agonisti GLP-1 receptora

Liraglutid je prvi GLP-1 agonist koji je odobren za liječenje debljine. (35) Radi se o dugodjelujućem agonistu GLP-1 receptora s 97% homologijom s endogenim GLP-1. Endogeni GLP-1 je inkretinski hormon kojeg luče enteroendokrine stanice crijeva kao odgovor na unos hrane i prisutnost hranjivih tvari u lumenu crijeva. (2) Nakon izlučivanja, endogeni GLP-1 je razgrađen dipeptidil peptidazom-4 (DDP-4) za svega nekoliko minuta. Liraglutid je zbog razlika u molekularnoj strukturi otporan na razgradnju DDP-4 te mu poluvijek iznosi 13 h. GLP-1 receptori za koje se veže i koje aktivira liraglutid nalaze se u središnjem i perifernom živčanom sustavu, gušterači, crijevima, želucu, bubrezima i srcu. (24) Mehanizam djelovanja liraglutida je uglavnom posredovan putevima središnjeg i perifernog živčanog sustava. Liraglutid stimulira POMC neurone i inhibira neuropeptid-Y (NPY) što dovodi do povećanja sitosti i smanjenja osjećaja gladi. Djelovanje se liraglutida može pratiti i u mezolimbickom sustavu pri čemu dovodi do smanjenja signala nagrađivanja izazvanih hranom i kao odraz toga i smanjenog apetita i traženja hrane. Sistemska primjena agonista GLP-1 pridonosi usporavanju pražnjenja želuca, smanjenom unosu hrane i naposljetku i smanjenju tjelesne težine. (24) Početna doza liraglutida iznosi 0,6 mg/dan, primijenjeno subkutano. Doza se zatim povećava za 0,6 mg/dan u tjednim intervalima do doze od 3 mg. (32) Liraglutid je najprije odobren kao lijek za liječenje dijabetesa s poboljšanjem kontrole glikemije stimulacijom izlučivanja inzulina, a zatim kao lijek za liječenje pretilosti. Prema kliničkom istraživanju SCALE, u kojem je sudjelovalo 3731 odraslih osoba s prekomjernom tjelesnom masom ili debljinom, uočen je značajan gubitak na tjelesnoj težini. Nakon 56 tjedana, osobe koje su uzimale liraglutid postigle su gubitak tjelesne težine od 8% u odnosu na skupinu koja je uzimala placebo i postigla gubitak od 2,6%. (32) Liraglutid je kontraindiciran u osoba s osobnom ili obiteljskom anamnezom medularnog karcinoma štitnjače ili sindromom višestruke endokrine neoplazije tipa 2, razlog tomu je nalaz povećane učestalosti tog tumora štitnjače tijekom ispitivanja na štakorima. (36)

GLP-1 agonisti su skupina lijekova koja se dobro podnosi. Najčešća nuspojava je mučnina u početnim fazama terapije, ostale rjeđe nuspojave su povraćanje, proljev, opstipacija što nekad navede pacijenta na prekid uzimanja terapije. GLP-1 agonisti svojim povoljnim učincima na gubitak tjelesne težine, poboljšanjem metaboličkih parametara i smanjenjem krvnog tlaka imaju pozitivan učinak na kardiovaskularne ishode, pa je tako prema istraživanju dokazano značajno smanjenje smrtnosti od kardiovaskularnih bolesti nakon primjene liraglutida. (24)

Semaglutid je, kao i liraglutid, dugodjelujući analog GLP-1. Kod semaglutida postoji homologija od 94% s endogenim GLP-1 čiji receptor aktivira. Lijek je odobren od strane Europske agencije za lijekove u siječnju 2022. godine za liječenje debljine u dozi od 2,4 mg subkutano jedanput na tjedan. (2) Mehanizam djelovanja kao i nuspojave slične su kao i kod liraglutida. Glavna razlika liraglutida i semaglutida je u primjeni, liraglutid se primjenjuje kao dnevna injekcija uz tjednu titraciju, dok se semaglutid primjenjuje kao tjedna injekcija uz mjesečnu titraciju. Osim toga, semaglutid je pokazao veću učinkovitost u smanjenju tjelesne mase u usporedbi s liraglutidom. (36) Prema istraživanju koje je uspoređivalo korisnost liraglutida i semaglutida u liječenju debljine, zabilježeno je prosječno smanjenje tjelesne težine od 15,8% u pacijenata na terapiji semaglutidom i 6,4% u onih koji su bili na terapiji liraglutidom. (22)

#### 8.4.4. Lijekovi u fazi ispitivanja za liječenje debljine

Tirzepatid je dualni agonist GLP-1/GIP koji je odobren od strane Američke agencije za hranu i lijekove u svibnju 2022. godine za liječenje šećerne bolesti tipa 2. Prema nedavno objavljenom kliničkom ispitivanju SURMOUNT-1, u kojem se ispitivala učinkovitost tirzepatida u smanjenju tjelesne težine u osoba s debljinom, a koji nemaju šećernu bolest, rezultati su vrlo obećavajući. (34) U ispitivanju je sudjelovalo 2539 pacijenata koji su bili podijeljeni u četiri skupine, a koji su primali tirzepatid tjedno u dozama od 5 mg, 10 mg, 15 mg ili placebo tijekom



72 tjedna. Gubitci tjelesne mase koji su zabilježeni u 72. tjednu su iznosili 15% za tjednu dozu od 5 mg, 19,5% za dozu od 10 mg, 20,9% za dozu od 15 mg te 3,1% za placebo. Također, tirzepatid se pokazao i sigurnim lijekom s tipičnim nuspojavama za GLP-1 agoniste (mučnina, povraćanje i proljev). (34)

Efpeglenatid je dugodjelujući agonist GLP-1 čija je osnovna indikacija liječenje šećerne bolesti tipa 2 s ciljem poboljšanja kontrole glikemije. Također, efpeglenatid je u provedenoj studiji BALANCE 205 pridonio značajnoj redukciji tjelesne težine u usporedbi s placebom u bolesnika s debljinom ili prekomjernom tjelesnom težinom s komorbiditetima, a bez šećerne bolesti tipa 2. (38)

Kotadutid je GLP-1/glukagon koagonist koji je u ispitivanju na životinjskim modelima rezultirao značajnijim gubitkom tjelesne težine, nižim vrijednostima glukoze i smanjenim unosom hrane u usporedbi sa čistim GLP-1 agonistima. U ispitivanju na ljudima zabilježen je također smanjen unos hrane i niže vrijednosti glukoze. Značajan gubitak na težini uočen je nakon samo 41 dan primjene lijeka u usporedbi s placebom. (22)

Trostruki GLP-1/glukagon/GIP agonisti ispitivani su samo na životinjskim modelima, dok u pacijenta s debljinom nisu provedena klinička ispitivanja. U miševa koji su primali trostruki agonist u dozi od 30 g/kg postignut je gubitak težine od oko 14% nakon 26 dana. (22)

Setmelanotid je sintetski agonist receptora melanokortin- 4 (MCR4) kojeg aktivira POMC. Utvrđeno je da povećava osjećaj sitosti i da može povećati potrošnju energije povećanjem termogeneze. U kliničkim ispitivanjima na pedijatrijskoj populaciji s rijetkim genetskim poremećajima povezanih s hiperfagijom i pretilošću daje obećavajuće rezultate. Godine 2020. odobren je od strane Američke agencije za hranu i lijekove za liječenje ispitanika s genetskim defektima MC4R koji rezultira debljinom. (22)

Tezofenzin je lijek koji inhibira presinaptički transport noradrenalina, dopamina i serotonina. Njegov se učinak zasniva na smanjenju apetita, osjećaja gladi pod utjecajem emocija te

povećanju noćnog metabolizma masnog tkiva. U kliničkim ispitivanjima pri dozama od 0,25 mg zabilježeno je prosječno smanjenje težine od 4,5%, pri dozi od 0,5 mg 4,5%, dok pri dozi od 1 mg 9,2%. (22)

Metilfenidat je lijek koji se koristi u liječenju bolesnika s poremećajem pažnje i hiperaktivnosti (ADHD). Radi se o lijeku koji djeluje kao inhibitor ponovne pohrane dopamina i koji povećava koncentraciju dopamina i noradrenalina u područjima mozga koja su odgovorna za motivaciju, pažnju i nagradu. U pacijenata na terapiji s metilfenidatom uočen je gubitak apetita i smanjenje tjelesne težine, što je dokazano i u više ispitivanja. (22)

Zonisamid je lijek čija je osnovna indikacija liječenje epileptičkih napadaja. Djeluje na modulaciju aktivnosti natrijevih kanala, inhibiciju karbonatne anhidraze, dopaminergičkog i serotoninergičkog prijenosa. Prema istraživanju, zonisamid dovodi do gubitka tjelesne težine, međutim kombinacija zonisomida s bupropionom je rezultirala većim gubitkom težine u usporedbi sa zonisamidom samostalno; 8,5% početne težine u skupini ispitanika koja je primala kombinaciju, naspram 3,3% u skupini na monoterapiji zonisamidom. (22)

Cetilistat je lijek čiji je mehanizam djelovanja istovjetan orlistatu, odnosno djeluje na inhibiciju gastrointestinalnih lipaza. U kliničkim ispitivanjima, cetilistat u dozama od 80 mg i 120 mg tri puta dnevno, doveo je do smanjenja tjelesne težine slično kao i orlistat u dozama od 120 mg. Osim toga, utvrđena je bolja tolerancija cetilistata u usporedbi s orlistatom. (22)

Sildenafil je lijek koji je registriran za liječenje erektilne disfunkcije i plućne hipertenzije. Radi se o inhibitoru fosfodiesteraze tipa 5 što povećava koncentraciju cGMP i koncentraciju dušičnog oksida sa posljedičnim opuštanjem glatkog mišićja. Također, dovodi do povećane potrošnje energije i povećane osjetljivosti na inzulin. Prema kontroliranom, randomiziranom istraživanju terapije s leucinom, sildenafilom i metforminom dokazano je da smanjenje tjelesne težine ovisi o dozi lijeka. (22)

Receptori za oksitocin se nalaze u hipofizi, gušterači, masnom tkivu i gastrointestinalnom traktu, a neuroni koji proizvode oksitocin sudjeluju u živčanom signaliziranju uključujući i sustav nagrađivanja te u centrima za glad i sitost. Prema istraživanjima provedenim na muškarcima, dokazano je da primjena oksitocina smanjuje unos kalorija, dovodi do pomaka u iskorištavanju ugljikohidrata s usmjeravanjem na metabolizam masti, smanjuje nagon prema visokokaloričnoj hrani te poboljšava osjetljivost na inzulin, međutim, studije su provedene na manjem broju muškaraca. (22)

Velneperit je antagonist receptora neuropeptida Y tipa 5, smanjujući tako osjećaj gladi. Prema ispitivanju, pacijenti koji su uzimali velneperit u dozi od 800 mg smanjili su tjelesnu težinu za oko 3,8 kg, u usporedbi s pacijentima koji su bili na placebo i izgubili 0,8 kg. Pri dozi velneperita od 1600 mg došlo je do značajnijeg smanjenja na težini, u prosjeku za 7,1 kg. Trenutno je u tijeku ispitivanje učinkovitosti i sigurnosti lijeka, kao i kombinacije tog lijeka s orlistatom. (22)

Analozi amilina pokazali su pozitivan učinak u smanjenju tjelesne težine i poboljšanju metabolizma glukoze. Amilin je peptid kojeg izlučuje gušterača zajedno s inzulinom te je odgovoran za smanjenje postprandijalne glukoze, usporavanje pražnjenja želuca i za veći osjećaj sitosti. Osim toga, amilin ima sinergistički učinak s leptinom vezano uz smanjeno uzimanje hrane. Pramlintid je analog amilina koji je registriran za liječenje šećerne bolesti. Prema istraživanju, dovodi do prosječnog gubitka od 2% u tjelesnoj težini, no u studijama s kombiniranim terapijama (pramlintid s fenterminom ili pramlintid sa sibutraminom) smanjenje se tjelesne mase povećava na 11%. (22) Kagrilintid je dugodjelujući analog amilina koji oponaša endogeni amilin i izaziva sitost. Primijenjen u dozi od 2,4 mg/tjedno pridonosi gubitku težine od 9,7%, dok pri dozi 4,5 mg/tjedno, gubitak iznosi 10,8% tijekom perioda od 26 tjedana. (34) Tipične nuspojave su mučnina, proljev i reakcija na mjestu injekcije. Kagrilintid pokazuje obećavajuće rezultate, naročito u kombinaciji sa semaglutidom. (34)

Faktor diferencijacije rasta 15 (GDF 15) je također jedna od meta za liječenje debljine. Fiziološki, GDF-15 se eksprimira u više tkiva u niskoj koncentraciji, ali se njegova razina povećava kao odgovor na upalu, ozljede tkiva, metaboličke bolesti i KVB. Egzogen primjena GDF-15 pridonosi smanjenju tjelesne težine u miševa s debljinom. Prema istraživanjima njegov manjak je vezan uz povećanje tjelesne težine, dok prekomjerna ekspresija ima suprotan učinak i uzrokuje smanjenje tjelesne težine. U daljnjim istraživanjima ispitat će se korisnost u ljudi. (35)

Peptid tirozin-tirozin je produkt stanica crijeva kao odgovor na unos hrane, a potiče sitost i inhibira glad te usporava pražnjenje želuca. (22) Peptid tirozin tirozin pripada NPY obitelji te je agonist visokog afiniteta za NPY receptor tipa 2. (35) Prema studijama na životinjskim modelima, analozi peptid tirozin-tirozina pridonose smanjenom unosu hrane i smanjenju težine, međutim, u studijama na ljudima, još uvijek se procjenjuje učinkovitost. (22)

Faktor rasta fibroblasta 21 (FGF-21) se proizvodi u jetri, masnom tkivu, kostima, mišićima i gušterači. Djeluje poticajno na unos glukoze, lučenje adiponektina, povećanje termogeneze i povećanje inzulinske osjetljivosti. U životinjskim modelima, učinkovitost analoga FGF-21 u smanjenju tjelesne težine je iznosila od 3% do 15%. No, u ispitivanju u ljudi koji su primali taj lijek za liječenje šećerne bolesti tipa 2 nije zamijećen značajniji gubitak na tjelesnoj masi. (22) Mirabegron je lijek registriran za liječenje preaktivnog mokraćnog mjehura. Radi se o selektivnom agonistu adrenergičkih receptora 3 čijom se aktivacijom povećava potrošnja energije, poboljšava metabolizam ugljikohidrata i lipida. Međutim, nije dokazano da pridonosi značajnijem gubitku tjelesne težine. (22)

## 8.5. Endoskopsko liječenje debljine

Endoskopsko liječenje debljine uključuje metode liječenja debljine koje su indicirane u osoba s ITM  $>35 \text{ kg/m}^2$ . (2) Metode se mogu podijeliti u postupke kojima se smanjuje volumen

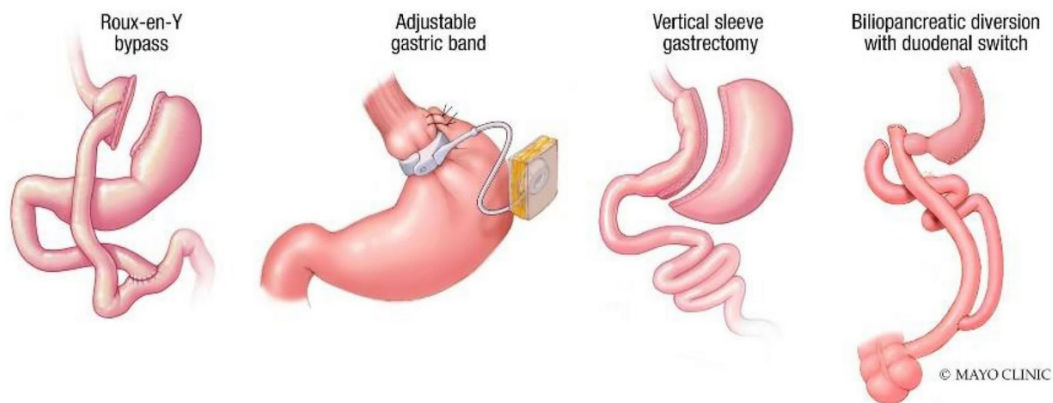
želuca, malapsorpcijske postupke, postupke kojima se regulira želučano pražnjenje i želučana aspiracija. (28) Radi se o metodama koje su veće učinkovitosti u odnosu na farmakoterapiju, a istovremeno manje invazivne i sa manjom incidencijom komplikacija u usporedbi sa klasičnim kirurškim liječenjem. (26) Metode endoskopskog liječenja mogu se izvoditi ambulantno ili kroz sustav dnevnih bolnica. Prednosti tih metoda su kratkoća zahvata, u prosjeku oko 15 minuta, mogućnost neprimjenjivanja opće anestezije, endoskopski pristup bez operativnog reza te rjeđe komplikacije. (2) Najčešće primjenjivana metoda endoskopskog liječenja je intragastrični balon. Osim intragastričnog balona, u primjeni su i mnoge druge metode, endoskopska „sleeve“ gastroplastika (eng. *endoscopic sleeve gastropasty*), transoralna gastroplastika, duodenalno-jejunalna premosnica, aspiracijske tehnike, intragastrična injekcija Botulinum toksina A, blokada vagusa te mnoge druge. (28) U Hrvatskoj je, osim intragastričnog balona dostupna intragastrična injekcija botulinum toksina. (12)

#### 8.6. Barijatrijska kirurgija

Barijatrijska kirurgija predstavlja najučinkovitiju metodu za liječenje teških oblika pretilosti. Indicirana je u osoba čiji je ITM  $>40 \text{ kg/m}^2$  ili ITM  $>35 \text{ kg/m}^2$  uz pridružene komobiditete, poput šećerne bolesti, dislipidemije, arterijske hipertenzije, a koje uz prethodno navedene mogućnosti liječenja nisu uspjele postići odgovarajuću tjelesnu masu. (19) Barijatrijski kirurški zahvati se mogu podijeliti u restriktivne zahvate u koje spadaju laparoskopsko podesivo podvezivanje želuca i laparoskopska gastrektomija („sleeve“ gastrektomija), te malapsorpcijsko-restriktivne postupke koji uključuju Roux-en-Y želučanu premosnicu (RYGB) i biliopankreatsku diverziju (BPD). (19)

S barijatrijskom kirurgijom povezan je mortalitet koji iznosi od 0,1% do 2%. Manjak iskustva kirurga ili bolnice, dob bolesnika, muški spol, ekstremna pretilost, neki su od čimbenika koji pridonose povećanoj smrtnosti. Najčešći uzrok smrti je plućna tromboembolija (12) Gubitak

tjelesne mase nakon kirurškog zahvata dostiže svoj vrhunac nakon 18 do 24 mjeseca, a ovisno o vrsti zahvata izgubi se 20 do 50 kg. (12)



**Slika 5.** Metode barijatrijske kirurgije (37)

## 9. RASPRAVA

Uzimajući u obzir pregledanu literaturu, potrebno je istaknuti da je debljina bolest koje je dosegla razmjere epidemije. Prema podacima SZO-a u 2016. godini više od 1,9 milijardi odraslih ima prekomjernu tjelesnu masu, a od toga čak 650 milijuna je pretilo. (3) Iako promjena načina života koja ponajprije uključuje smanjenje unosa kalorija i povećanje tjelesne aktivnosti čini osnovu u procesu liječenja debljine, farmakoterapija je djelotvoran i koristan dodatak. (32) Dostupnom i odobrenom farmakoterapijom postiže se smanjenje tjelesne mase od 5-15%. Lijekovi za smanjenje tjelesne mase ostvaruju svoj učinak smanjenjem apsorpcije masti, suzbijanjem apetita i/ili smanjenja žudnje za hranom ili izazivanjem sitosti. (33) Odobrenje lijeka za liječenje pretilosti od strane Europske agencije za lijekove zahtijeva jasno prikazanu učinkovitost lijeka u studiji 3. faze u trajanju od godine dana, a provedeno na više tisuća pacijenata. Ta učinkovitost podrazumijeva smanjenje tjelesne mase od 5% unutar jedne godine, ili kao alternativna mogućnost mora biti dokazano da je 35% pacijenata koji su primili lijek izgubili najmanje 5% svoje osnovne tjelesne težine. (33) Farmakološki pokušaji liječenja debljine kroz povijest često su bili praćeni neuspjesima. Glavni razlozi neuspjeha su bili ograničenost animalnih modela za predviđanje kardiovaskularne sigurnosti zajedno s heterogenošću pacijenata. Osobe s debljinom nerijetko imaju pridružene komorbiditete što otežava procjenu sigurnosti lijeka. (35) Također, klinička ispitivanja u heterogenih pacijenata s debljinom, a koja traju duži period, skupo je provoditi, a često i teško opravdati s obzirom na omjer neuspjeha i uspjeha. (35) Osim trenutno dostupnih GLP-1 agonista (liraglutid, semaglutid) nekoliko drugih peptida i malih molekula GLP-1 agonista je trenutno u fazi razvijanja, uključujući formulacije namijenjene oralnoj primjeni. (GLPR-NPA). (35) Male molekule biljnog podrijetla kao što su celastrol i withaferin pridonose smanjenju tjelesne težine putem poboljšanja osjetljivosti na leptin. Međutim, celastrol je tek u pretkliničkoj fazi, dok withaferin u 1. fazi kliničkog istraživanja. (35) Grelin kao hormon koji dovodi do povećanja

gladi i aktivacije hipotalamičkih neurona koji povećavaju apetit ostaje još jedna mogućnost i ciljna molekula čijom blokadom bi se moglo pridonijeti redukciji tjelesne težine. Trenutno su neke farmakoterapijske mogućnosti usmjerene na grelin u pretklinčkoj i 1. fazi kliničkog ispitivanja. (35) Prema prihvaćenim smjericama, farmakoterapija debljine bi se trebala preporučiti u onih osoba čiji je ITM  $>30 \text{ kg/m}^2$  ili  $>27 \text{ kg/m}^2$  s dodatnim komorbiditetima (OSA, hiperlipidemija, hipertenzija). Iako su smjernice jasno određene i danas poznati lijekovi vrlo učinkoviti, dostupnost tih lijekova je često ograničena, a propisivanje lijekova za liječenje debljine nedostavno, a razlog tomu jest visoka nadoplata. (34) Osim toga, važno je spomenuti i mogućnost zlouporabe tih lijekova, odnosno primjena tih lijekova u osoba koje nemaju debljinu, nego žele izgledati mršavije.



## 10. ZAKLJUČAK

Debljina je bolest koja predstavlja ozbiljan javnozdravstveni problem među odraslima i djecom u Hrvatskoj, ali i u cijelome svijetu. Značajan je čimbenik rizika za nastanak kardiovaskularne bolesti, šećerne bolesti tipa 2, čitav niz tumora, kroničnu opstruktivnu bolest pluća te mentalne poremećaje. (32) Također, važno je naglasiti da debljina u velikoj mjeri utječe na kvalitetu života i svojim komplikacijama pridonosi povećanom smrtnom ishodu. (4) Stoga, važno je na vrijeme prepoznati debljinu kao bolest i započeti s liječenjem. Prije svega, važna je promjena životnih navika s modifikacijom načina prehrane i povećanjem tjelesne aktivnosti. U onih čiji je ITM  $>30 \text{ kg/m}^2$  ili  $>27 \text{ kg/m}^2$  uz neke dodatne čimbenike rizika, u obzir dolazi primjena farmakoterapije. U Hrvatskoj su od farmakoloških pripravaka dostupni orlistat, naltrekson/bupropion, liraglutid i semaglutid. (2) Međutim, radi se o području u kojem ima mjesta za otkrivanje i razvitak novih mogućnosti farmakološkog liječenja i kojih će u bližoj budućnosti svakako biti. Potrebno je istaknuti tirzepatid koji u kliničkim ispitivanjima u liječenju debljine pokazuje vrlo zadovoljavajuće rezultate. Tirzepatid je pokazao do sada najveću učinkovitost u liječenju debljine te se značajno približava rezultatima barijatrijske kirurgije. Osim tirzepatida, nisu zanemarivi niti rezultati postignuti primjenom kagrilintida. (34) U pacijenata s još izraženijom debljinom, dostupno je endoskopsko liječenje i barijatrijska kirurgija.

## 11. SAŽETAK

Debljina je rastući globalni problem, a kojeg obilježava nekontrolirano nakupljanje masnih naslaga u tijelu. Iako je podloga debljine multifaktorijalna, najčešće nastaje kao rezultat interakcije okolišnih faktora i genetike. Neophodno je prepoznati debljinu kao bolest i što ranije započeti s intervencijom prilagođenom pojedinom pacijentu. Farmakoterapija debljine je značajan i djelotvoran dodatak u liječenju debljine, zajedno s redukcijom kalorijskog unosa i povećanjem tjelesne aktivnosti. Orlistat, naltrekson/bupropion, liraglutid i semaglutid su farmakološke opcije koje su trenutno dostupne u Hrvatskoj. Orlistat ostvaruje svoj učinak inhibiranjem gastrointestinalnih lipaza smanjujući pritom apsorpciju masti. Učinak orlistata je skroman te pridonosi do 3% većem gubitku tjelesne težine u usporedbi s placebo. Nadalje, kombinacija naltrekson/ bupropion ostvaruje svoj učinak djelujući na središnji živčani sustav. Bupropion stimulira POMC neurone u hipotalamusu s posljedičnim smanjenjem unosa hrane i povećanjem energijske potrošnje, dok naltrekson omogućava pojačanje učinka bupropiona s jačom i dugotrajnim aktivacijom POMC neurona. Liraglutid i semaglutid su također farmakološke opcije za liječenje debljine. Radi se o lijekovima koji su agonisti GLP-1, a čija je prvotna indikacija bila liječenje šećerne bolesti tipa 2, a tek nakon toga i debljine. Navedeni lijekovi su vrlo učinkoviti, pri čemu je prosječno smanjenje tjelesne težine 6,4% kod pacijenata na terapiji liraglutidom, te 15,8% kod pacijenata na terapiji semaglutidom. Farmakološko liječenje debljine je područje u kojem ima prostora za otkrivanje novih mogućnosti i kojih će svakako u budućnosti i biti. Od novih, budućih farmakoloških opcija, potrebno je istaknuti tirzepatid čiji su učinci vrlo obećavajući, sa smanjenjem tjelesne mase čak do 20,9%, čime se približio rezultatima koji se postižu barijatrijskom kirurgijom.

Ključne riječi: debljina, farmakoterapija, agonisti GLP-1 receptora

## 12. SUMMARY

Obesity is a growing problem worldwide, characterized by the uncontrolled accumulation of fat deposits in the body. Although the etiology of obesity is multifactorial, it most often results from the interaction of environmental factors and genetics. It is necessary to recognize obesity as a disease and treat it as early as possible with an intervention tailored to the individual patient. Pharmacotherapy for obesity, along with reducing caloric intake and increasing physical activity, is an important and effective adjunct in the treatment of obesity. Orlistat, naltrexone/bupropion, liraglutide and semaglutide are the pharmacological options currently available in Croatia. Orlistat achieves its effect by inhibiting gastrointestinal lipases, thereby reducing fat absorption. The effect of orlistat is modest, contributing to up to 3% greater weight loss compared with placebo. In addition, the naltrexone/bupropion combination achieves its effect via the central nervous system. Bupropion stimulates POMC neurons in the hypothalamus, leading to a reduction in food intake and an increase in energy expenditure, while naltrexone enhances the effect of bupropion by activating POMC neurons more strongly and for longer periods of time. Liraglutide and semaglutide are also pharmacologic options for the treatment of obesity. These are GLP-1 agonists whose first indication was the treatment of type 2 diabetes, and only then the treatment of obesity. The above drugs are very effective, with an average reduction in body weight of 6.4% in patients on liraglutide therapy and 15.8% in patients on semaglutide therapy, respectively. Pharmacologic treatment of obesity is an area where there are still new opportunities to be discovered and certainly will be in the future. Among the new future pharmacological options, tirzepatide should be highlighted, whose effect is very promising, with a reduction in body mass of up to 20.9%, thus approaching the results achieved by bariatric surgery.

Key words: obesity, pharmacotherapy, GLP-1 receptor agonists

### 13. LITERATURA

1. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, i sur. European Guidelines for Obesity Management in Adults. *Obesity Facts*. 2015;8(6):402–24. Dostupno na <https://www.karger.com/Article/FullText/442721>
2. Štimac D, Klobučar Majanović S, Baretić M, Bekavac Bešlin M, Belančić A. HRVATSKE SMJERNICE ZA LIJEČENJE ODRASLIH OSOBA S DEBLJINOM. *Acta Med Croatica*. 2022;76:3–18. Dostupno na <https://hrcak.srce.hr/file/412926>
3. WHO. WHO EUROPEAN REGIONAL OBESITY REPORT 2022 [Internet]. 2022. Dostupno na: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>
4. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. SVJETSKA ZDRAVSTVENA ORGANIZACIJA – EUROPSKO REGIONALNO IZVJEŠĆE O DEBLJINI – debljina je kompleksna multifaktorska bolest! [Internet]. [www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr). 2022 [cited 2023 Feb 15]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/svjetska-zdravstvena-organizacija-europsko-regionalno-izvjesce-o-debljini-debljina-je-kompleksna-multifaktorska-bolest/>
5. WHO. Obesity [Internet]. World Health Organization. World Health Organization; 2022. Dostupno na: [https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab\\_1](https://www.who.int/health-topics/obesity#tab=tab_1)
6. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Gotovo dvije trećine odraslih osoba u Hrvatskoj ima prekomjernu tjelesnu masu ili debljinu! [Internet]. [www.hzjz.hr](http://www.hzjz.hr). 2021 [cited 2023 Feb 16]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/gotovo-dvije-trecine-odraslih-osoba-u-hrvatskoj-ima-prekomjernu-tjelesnu-masu-ili-debljinu/>
7. Štimac D. Debljina - klinički pristup. 1st izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
8. van Hulsteijn LT, Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, Ledoux S, Monteiro MP, i sur. Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2020 Jan;182(1):11–21. Dostupno na: <https://www.mendeley.com/catalogue/ce44ba82-8202-35ae-8004-c7c439c6ea9c/>
9. Chiovato L, Magri F, Carlé A. Hypothyroidism in Context: Where We've Been and Where We're Going. *Advances in Therapy*. 2019 Sep 4;36(Suppl 2):47–58. Dostupno na: <https://link.springer.com/article/10.1007/s12325-019-01080-8>
10. Chaudhry HS, Singh G. Cushing Syndrome [Internet]. PubMed. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470218/>
11. Congdon P. Obesity and Urban Environments. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2019 Feb 5;16(3):464. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/1660-4601/16/3/464>
12. Pokrajac-Bulian, dr.sc A, ur. Pretilost - spremnost za promjenu načina življenja. 1.izdanje Jastrebarsko: Naklada Slap; 2010.
13. Soldo I, Kolak T, i sur. Pretilost i liječenje. 1.izdanje Zagreb: Medicinska naklada; 2020.

14. Kinlen D, Cody D, O'Shea D. Complications of obesity. *QJM: An International Journal of Medicine*. 2017 Jul 24;111(7):437–43. Dostupno na: <https://academic.oup.com/qjmed/article/111/7/437/4016386?login=false>
15. Popkin BM, Du S, Green WD, Beck MA, Algaith T, Herbst CH i sur. Individuals with obesity and COVID-19: A global perspective on the epidemiology and biological relationships. *Obesity Reviews*. 2020 Aug 26;21(11). Dostupno na: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1111/obr.13128?src=getfr>
16. Komplikacije debljine [Internet]. Društvo za debljinu. [preuzeto 10. Svibnja 203]. Dostupno na: <https://drustvozadebljinu.hr/komplikacije-debljine/>
17. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D. i sur. Obesity in adults: A clinical practice guideline. *Canadian Medical Association Journal* [Internet]. 2020 Aug 3;192(31):E875–91. Dostupno na: <https://www.cmaj.ca/content/192/31/E875>
18. Ross R, Neeland IJ, Yamashita S, Shai I, Seidell J, Magni P. Waist circumference as a vital sign in clinical practice: a Consensus Statement from the IAS and ICCR Working Group on Visceral Obesity. *Nature Reviews Endocrinology* [Internet]. 2020 Mar 1;16(3):177–89. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41574-019-0310-7#citeas>
19. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obesity Facts*. 2019;12(1):40–66. Dostupno na: <https://d-nb.info/1181938082/34>
20. Wiechert M, Holzapfel C. Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. *Nutrients*. 2021 Dec 30;14(1):169. Dostupno na: <https://www.mendeley.com/catalogue/8f545f96-116c-3e77-9466-76c71614c301/>
21. Barrett S, Begg S, O'Halloran P, Kingsley M. Integrated motivational interviewing and cognitive behaviour therapy for lifestyle mediators of overweight and obesity in community-dwelling adults: a systematic review and meta-analyses. *BMC Public Health* [Internet]. 2018 Oct 5 [cited 2019 Dec 18];18(1). Dostupno na: <https://bmcpublichealth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12889-018-6062-9>
22. Kosmowski M, Deska K, Bąk B, Różycka-Kosmowska M, Pietras T. Pharmacological Support for the Treatment of Obesity—Present and Future. *Healthcare*. 2023 Feb 2;11(3):433. Dostupno na: <https://www.mdpi.com/2227-9032/11/3/433>
23. Naltrexone | Naltrexone - Bupropion Combination - Mechanism of Action [Internet]. Psych Scene Hub. 2020. Dostupno na: <https://psychscenehub.com/psychinsights/naltrexone-naltrexone-bupropion-combination-mechanism-of-action-psychopharmacology-and-clinical-application-2/>
24. Alruwaili H, Dehestani B, le Roux CW. Clinical Impact of Liraglutide as a Treatment of Obesity. *Clinical Pharmacology: Advances and Applications*. 2021 Mar; Volume 13:53–60. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7958997/>

25. Singh G, Krauthamer M, Bjalme-Evans M. Wegovy (semaglutide): a new weight loss drug for chronic weight management. *Journal of Investigative Medicine*. 2021 Oct 27;jim-2021-001952. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8717485/>
26. Král J, Machytka E, Horká V, Selucká J, Doleček F, Špičák J. Endoscopic Treatment of Obesity and Nutritional Aspects of Bariatric Endoscopy. *Nutrients* [Internet]. 2021 Nov 26;13(12):4268. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8703836/>
27. Glass J, Chaudhry A, Zeeshan MS, Ramzan Z. New Era: Endoscopic treatment options in obesity—a paradigm shift. *World Journal of Gastroenterology* [Internet]. 2019 Aug 28;25(32):4567–79. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6718037/>
28. Štimac D, Klobučar Majanović S, Belančić A. Endoscopic Treatment of Obesity: From Past to Future. *Digestive Diseases*. 2020;38(Suppl. 2):150–62. Dostupno na: <https://karger.com/ddi/article/38/2/150/95997/Endoscopic-Treatment-of-Obesity-From-Past-to>
29. Popescu AL, Ionița-Radu F, Jinga M, Gavrilă AI, Săvulescu FA, Fierbințeanu-Braticевич C. Laparoscopic sleeve gastrectomy and gastroesophageal reflux. *Romanian Journal of Internal Medicine*. 2018 Dec 1;56(4):227–32. Dostupno na: <https://sciendo.com/article/10.2478/rjim-2018-0019>
30. Healthwise Staff. Biliopancreatic Diversion With Or Without A Duodenal Switch | NYP [Internet]. NewYork-Presbyterian. 2022 [cited 2023 May 22]. Dostupno na: <https://www.nyp.org/healthlibrary/surgical-details/biliopancreatic-diversion-with-or-without-a-duodenal-switch>
31. Hrvatski zavod za javno zdravstvo. Europski dan debljine [Internet]. www.hzjz.hr. 2018 [cited 2023 May 22]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-promicanje-zdravlja/europski-dan-debljine/>
32. Klobučar Majanović S, Crnčević Orlić Ž, Štimac D. Current trends in the pharmacotherapy for obesity. *Endocrine Oncology and Metabolism*. 2016 Mar 15;2(1):50–9. Dostupno na:
33. Squadrito F, Rottura M, Irrera N, Minutoli L, Bitto A, Barbieri MA i sur. Anti-obesity drug therapy in clinical practice: Evidence of a poor prescriptive attitude. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020 Aug;128:110320. Dostupno na: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220305126?via%3Dihub>
34. Enright C, Thomas E, Saxon DR. An Updated Approach to Antiobesity Pharmacotherapy: Moving Beyond the 5% Weight Loss Goal. *Journal of the Endocrine Society*. 2023 Jan 6;7(3). Dostupno na: <https://academic.oup.com/jes/article/7/3/bvac195/6982509?login=false>
35. Müller TD, Blüher M, Tschöp MH, DiMarchi RD. Anti-obesity drug discovery: advances and challenges. *Nature Reviews Drug Discovery* [Internet]. 2021 Nov 23;21:1–23. Dostupno na: <https://www.nature.com/articles/s41573-021-00337-8>
36. Vosburg RW, El Chaar M, El Djouzi S, Docimo S, Choi D, LaMasters T. Literature review on antiobesity medication use for metabolic and bariatric surgery patients from the

American Society for Metabolic and Bariatric Surgery Clinical Issues Committee. Surgery for Obesity and Related Diseases. 2022 Jul. Dostupno na:

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1550728922005755>

37. Abboud DM, Yao R, Rapaka B, Ghanem RM, Abu Dayyeh BK. Endoscopic Management of Weight Recurrence Following Bariatric Surgery [Internet]. *Frontiers in Endocrinology*. 2022. Dostupno na:

<https://doi.org/10.3389/fendo.2022.946870>

38. Pratley RE, Jacob S, Baek S, Trautmann ME, Hompesch M, Han O. Efficacy and safety of efpeglenatide in key patient subgroups from the BALANCE randomized trial, stratified by pre-diabetes status, BMI, and age at baseline. *BMJ Open Diabetes Research and Care* [Internet]. 2022 Jan 1 [cited 2023 Jun 7];10(1):e002207. Dostupno na:

<https://drc.bmj.com/content/10/1/e002207>

#### 14. ŽIVOTOPIS

Nives Samaržija rođena je 16.04.1998. godine u Varaždinu. Pohađala je Osnovnu školu Ivana Kukuljevića Sakcinskog u Ivancu, nakon čega upisuje Opću gimnaziju Srednje škole u Ivancu. Obje škole završava s odličnim uspjehom. Integrirani preddiplomski i diplomski studij Medicine na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci upisuje akademske godine 2017./2018. godine. Nives je trenirala tenis od ranih školskih dana, a rekreativno se bavi tenisom i danas. Aktivno se služi se engleskim jezikom.