

Sveobuhvatno liječenje debljine – od prevencije do intervencije

Comprehensive Obesity Treatment – From Prevention to Intervention

SANJA KLOBUČAR

Medicinski fakultet, Sveučilište u Rijeci; Klinika za internu medicinu, Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, KBC Rijeka

SAŽETAK Liječenje debljine ostaje jedan od najvećih izazova suvremene medicine, koji proizlazi iz kompleksnosti same bolesti, multifaktorijalne etiologije i kroničnog tijeka. Promjena životnog stila s ciljem usvajanja zdravijih prehranbenih navika i povećanja razine tjelesne aktivnosti su osnova svih intervencija usmjerenih k prevenciji i liječenju pretkliničke i kliničke debljine i s debljinom povezanih kroničnih bolesti. Suvremena farmakoterapija debljine suprotstavlja se snažnim biološkim adaptacijskim mehanizmima koje tijelo pokreće kao odgovor na smanjenje tjelesne mase rezultirajući značajnim i dugoročno održivim rezultatima. U slučajevima kada konzervativne metode liječenja ne daju zadovoljavajuće rezultate, barijatrijska kirurgija postaje opcija koja nudi ne samo redukciju tjelesne mase već i potencijalnu remisiju debljini pridruženih bolesti, osobito kod osoba s težim oblicima kliničke debljine. Unatoč sve većem broju učinkovitih terapijskih opcija uspjeh liječenja uvelike ovisi o pravovremenom prepoznavanju debljine kao kronične bolesti te osiguravanju sustavne, dugoročne i individualizirane skrbi. Moderne smjernice za liječenje debljine naglašavaju važnost multidisciplinarnog pristupa i praćenja oboljelih osoba kroz čitav kontinuum liječenja debljine.

KLJUČNE RIJEČI: debljina, zdrave prehranbene navike, tjelesna aktivnost, farmakoterapija, barijatrijska kirurgija, kronična bolest, multidisciplinarni pristup

SUMMARY Treatment of obesity remains one of the greatest challenges in modern medicine, stemming from the complexity of the disease itself, its multifactorial etiology, and chronic course. Lifestyle modification aimed at adopting healthier eating habits and increasing physical activity levels forms the foundation of all interventions focused on the prevention and treatment of both preclinical and clinical obesity, as well as obesity-related chronic diseases. Modern pharmacotherapy for obesity counters the powerful biological adaptive mechanisms that the body activates in response to weight loss, resulting in significant and sustainable long-term outcomes. In cases where conservative treatment methods fail to achieve satisfactory results, bariatric surgery becomes an option that offers not only weight reduction but also the potential remission of obesity-related diseases, especially in individuals with more severe forms of clinical obesity. Despite the growing number of effective therapeutic options, the success of treatment largely depends on the timely recognition of obesity as a chronic disease and the provision of systematic, long-term, and individualized care. Contemporary obesity treatment guidelines emphasize the importance of a multidisciplinary approach and continuous follow-ups of patients throughout the entire continuum of obesity care.

KEY WORDS: obesity, healthy eating habits, physical activity, pharmacotherapy, bariatric surgery, chronic disease, multidisciplinary approach

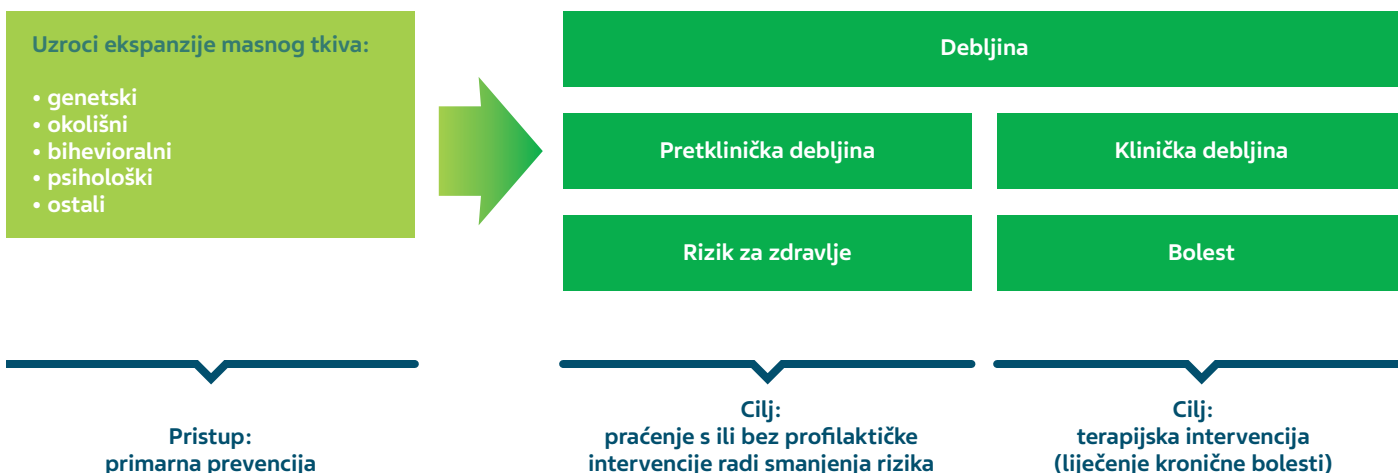


Debljina – globalni zdravstveni izazov

Debljina je kronična metabolička bolest karakterizirana prekomjernim nakupljanjem, disfunkcijom i/ili poremećenom raspodjelom masnog tkiva u organizmu praćena visokim rizikom razvoja širokog spektra komplikacija koje smanjuju kvalitetu i životni vijek oboljelih (1, 2). Etiologija debljine je multifaktorijalna i još uvijek nedovoljno razjašnjena. Kompleksna interakcija genetskih, metaboličkih, biheviornalnih, psihosocijalnih i okolišnih čimbenika narušava složene biološke mehanizme kontrole količine, distribucije i funkcije masnog tkiva reflektirajući se na pojavnost različitih fenotipova debljine (3). S obzirom na kontinuirani porast broja oboljelih u svim dobnim skupinama debljina predstavlja jedan od vodećih javnozdravstvenih izazova na globalnoj razini (4). Epide-

mijske razmjere debljine potvrđuju procjene Svjetske zdravstvene organizacije da u svijetu ima oko 650 milijuna osoba s debljinom i gotovo dvije i pol milijarde onih s prekomjernom tjelesnom masom (5). Zabrinjavajući je podatak da se u posljednjih nekoliko desetljeća broj osoba s prekomjernom tjelesnom masom u svijetu utrostručio te da je problem sve prisutniji i u dječjoj dobi. Gotovo da nema organa niti organskog sustava na koji debljina ne djeluje negativno. Kronična sistemska upala niskog intenziteta, inzulinska rezistencija i endotelna disfunkcija samo su neki od patofizioloških mehanizama u podlozi razvoja metaboličkih komplikacija debljine uključujući šećernu bolest tipa 2, bolesti srca i krvnih žila te s metaboličkom disfunkcijom povezanu masnu bolest jetre

SLIKA 1. Ciljevi liječenja pretkliničke i kliničke debljine



(MASLD) (6). Zloćudne bolesti koje se dovode u vezu s debljinom su karcinom dojke, maternice, debelog crijeva, prostate te tumori jetre i žučnog sustava. Debljina je važan predisponirajući čimbenik i za sindrom apneje u snu, degenerativne bolesti zglobova, sindrom policističnih jajnika, neplodnost te čitav niz psiholoških problema uključujući anksioznost i depresivnost. S obzirom na to da se komplikacije debljine i popratne tegobe razvijaju postupno tijekom godina te da se debljina nerijetko pogrešno percipira isključivo kao estetski problem, a ne kao bolest, osobe s debljinom rijetko se odlučuju i prijavljuju na liječenje u početnoj fazi kada se navedene komplikacije mogu izbjeći (7).

Nova perspektiva: definicija i dijagnostički kriteriji kliničke debljine

Trenutne mjere debljine temeljene na indeksu tjelesne mase mogu i podcijeniti i precijeniti količinu masnog tkiva te pružaju nedovoljno informacija o zdravlju na individualnoj razini (8). Kako bi se olakšalo donošenje kliničkih odluka te postavljanje prioriteta u terapijskim intervencijama, u siječnju 2025. godine međunarodna skupina eksperata iz područja endokrinologije i javnog zdravstva predložila je novu definiciju debljine, koja se temelji na funkcionalnim posljedicama prekomjerne tjelesne mase, a ne samo na indeksu tjelesne mase (ITM) (9). Ekspertna skupina prepoznala je potrebu za redefiniranjem debljine u medicinskom, znanstvenom i društvenom kontekstu kako bi se poboljšala skrb za osobe s debljinom i povećala učinkovitost javnozdravstvenih intervencija. Naglašava se da se debljina ne smije tretirati kao rezultat individualnih izbora ili slabosti, već kao složen zdravstveni poremećaj uvjetovan spletom različitih bioloških, psiholoških, socijalnih i okolišnih čimbenika. Ova nova klasifikacija uvodi dvije kategorije debljine – kliničku i pretkliničku (9). Klinička debljina definira se kao stanje u kojem prekomjerna količina masnog tkiva uzrokuje objektivne znakove i simptome

smanjene funkcije jednog ili više organskih sustava ili značajna ograničenja u svakodnevnim aktivnostima. Pretklinička debljina predstavlja stanje prekomjerne količine masnog tkiva s očuvanom funkcijom drugih tkiva i organa, ali s povećanim rizikom od razvoja kliničke debljine i drugih bolesti uključujući šećernu bolest tipa 2, kardiovaskularne bolesti i brojne druge. Predložena klasifikacija omogućuje objektivnije kriterije za dijagnozu bolesti i personalizirani pristup liječenju. Klinička procjena debljine zahtijeva potvrdu prekomjerne/abnormalne količine masnog tkiva jednom od sljedećih metoda:

- izravno određivanje udjela tjelesne masti (primjerice, dvostrukom energetskom rendgenskom apsorpcijom ili denzitometrijom, bioimpedancijom itd.)
- najmanje jedan antropometrijski kriterij (opseg struka, omjer struka i bokova ili omjer struka i visine) povrh ITM-a ili
- najmanje dva antropometrijska kriterija (opseg struka, omjer struka i bokova ili omjer struka i visine) bez obzira na vrijednost ITM-a. U osoba s vrlo visokim ITM-om (primjerice, > 40 kg/m²) višak tjelesne masti može se pretpostaviti bez daljnjih potvrda (9).

Osobe s kliničkom debljinom trebaju pravovremeno, na dokazima utemeljeno liječenje, s ciljem poboljšanja ili, ako je moguće, remisije kliničkih manifestacija debljine i sprječavanja napredovanja prema trajnom oštećenju organa. Osobe s pretkliničkom debljinom treba savjetovati o mogućim rizicima za zdravlje, pratiti njihovo zdravstveno stanje i kada je primjenjivo, predložiti odgovarajuće intervencije za smanjenje rizika razvoja kliničke debljine i drugih pridruženih bolesti u skladu s razinom individualnoga zdravstvenog rizika (slika 1.). Donositelji odluka i zdravstvene vlasti osobama s kliničkom debljinom trebaju osigurati odgovarajući i pravedan pristup dostupnim, na dokazima utemeljenim modalitetima liječenja u skladu s činjenicom da je riječ o kroničnoj i potencijalno životno ugrožavajućoj bolesti. Način liječenja

debljine mora biti individualno prilagođen na temelju analize etiologije debljine, razvijenih komplikacija i pridruženih čimbenika rizika, funkcionalne sposobnosti i općega zdravstvenog stanja bolesnika. Odabir intervencije za kliničku debljinu sukladno individualnoj procjeni rizika i koristi mora uzeti u obzir dostupne kliničke dokaze da intervencija ima razumne šanse poboljšati kliničke manifestacije i kvalitetu života ili smanjiti rizik od progresije bolesti i smrtnosti.

Prehrana pod povećalom – prvi korak do promjene

Promjena životnog stila s ciljem usvajanja zdravijih prehrambenih navika i povećanja razine tjelesne aktivnosti su osnova svih intervencija usmjerenih k liječenju pretkliničke i kliničke debljine i s debljinom povezanih kroničnih bolesti. Smanjenje prekomjerne tjelesne mase, kao i njezino kasnije održavanje, temelji se na uravnoteženoj prehrani s energetsom vrijednošću za oko 500 kcal manjom od dnevnih energetskih potreba (10). Danas postoji velik broj različitih pristupa prehrani i prehrambenih obrazaca koji se primjenjuju s ciljem redukcije tjelesne mase. Često je prisutno pogrešno uvjerenje da postoji jedna univerzalna čarobna dijeta koja može riješiti problem prekomjerne tjelesne mase i debljine. Dosadašnja istraživanja o učinku dijeta različitog sastava makronutrijenata u liječenju debljine nisu pokazala značajne razlike između dijeta s većim udjelom ugljikohidrata u odnosu na one s većim udjelom proteina ili masti (11, 12). Sustavni pregledi i metaanalize pokazuju da sve dijetе sa smanjenim unosom kalorija neovisno o udjelu pojedinih makronutrijenata dovode do klinički značajnoga gubitka tjelesne mase kada se dosljedno provode. Pritom početni gubitak tjelesne mase može biti dobar pokazatelj dugoročnog uspjeha u održavanju postignute redukcije tjelesne mase, čak i do četiri godine nakon početka primjene dijete (13). Bez obzira na zastupljenost makronutrijenata većina prehrambenih smjernica naglašava važnost ograničenja unosa namirnica s dodanim šećerima, rafiniranih žitarica i druge visoko procesirane hrane, a favorizira konzumaciju povrća, orašastih plodova, cjelovitih žitarica, grahorica, voća, ribe i kvalitetnih masnoća biljnog podrijetla, posebice maslinovog ulja (14). U tom kontekstu već godinama zlatni standard prehrane s dokazanom koristi na zdravlje i ishode debljini pridruženih komplikacija predstavlja mediteranska prehrana (10). Pri odabiru odgovarajućega prehrambenog režima važno je uzeti u obzir i osobne preferencije i kulturološko okruženje kako bi se povećala adherencija i pospješili izgledi za trajno usvajanje zdravijih prehrambenih navika. Poseban oprez je potreban kada su u pitanju dijetе koje favoriziraju ekstremne obrasce prehrane jer mogu biti potencijalno štetne za zdravlje. Uz to, sve je više dokaza koji ukazuju na genetsku varijabilnost u metaboličkom odgovoru na različit unos makronutrijenata (15, 16).

Tjelesna aktivnost i tjelovježba – više od sagorijevanja kalorija

Tjelesna aktivnost predstavlja jedan od ključnih elemenata u sveobuhvatnom pristupu liječenju debljine. Osim što doprinosi energetskej potrošnji i pospješuje redukciju tjelesne mase, redovita fizička aktivnost ima i niz pozitivnih učinaka na kardiometaboličko zdravlje, psihološko stanje te dugoročno održavanje postignutoga gubitka kilograma (17). Znanstvena literatura i kliničke smjernice preporučuju da odrasle osobe s prekomjernom tjelesnom masom ili debljinom prakticiraju najmanje 150 minuta umjereno intenzivne aerobne aktivnosti tjedno, raspoređene kroz većinu dana u tjednu. Za osobe kojima je potrebna značajnija redukcija tjelesne mase ili održavanja postignutoga gubitka, preporučuje se povećanje opsega aktivnosti na 200 do 300 minuta tjedno (18). Najčešće preporučene aerobne aktivnosti uključuju brzo hodaње, vožnju bicikla, plivanje, nordijsko hodaње te vježbanje na sobnom biciklu. Ključno je da aktivnost bude umjerenog intenziteta – dovoljno snažna da uzrokuje ubrzano disaње, ali ne toliko da onemoguću razgovor tijekom aktivnosti. Umjereni razina aktivnosti odgovara otprilike 50 – 70 % maksimalne srčane frekvencije (17, 18). Osim aerobne komponente, izuzetno je važno uključiti i vježbe snage, koje se preporučuju 2 do 3 puta tjedno, s naglaskom na vježbe koje angažiraju velike mišićne skupine. Vježbe otpora, bilo da se izvode vlastitom težinom tijela, s pomoću elastičnih traka ili uz korištenje utega, pridonose očuvanju i povećanju mišićne mase, što dugoročno potiče bazalni metabolizam i smanjuje rizik od sarkopenije (19). Dodatno, u svrhu poboljšanja fleksibilnosti, ravnoteže i prevencije ozljeda, preporučuje se vježbe istezanja, joge ili lakših oblika tjelesne aktivnosti poput tai chia, osobito kod starijih osoba ili onih s ograničenom pokretljivošću. Uspješnost tjelesne aktivnosti u liječenju debljine uvelike ovisi o dosljednosti i individualiziranom pristupu. Aktivnosti bi trebale biti prilagođene fizičkoj sposobnosti, zdravstvenom statusu te osobnim preferencijama pojedinca. Posebnu pažnju treba posvetiti osobama sa zglobnim smetnjama ili komorbiditetima za koje su vježbe u vodi (primjerice, plivanje ili aerobik u vodi) često najprikladnije zbog smanjenog opterećenja na lokomotorni sustav. U konačnici, fizička aktivnost se ne bi smjela promatrati isključivo kao sredstvo za trošenje kalorija, već kao dugoročna strategija za očuvanje zdravlja i kvalitete života. Redovita tjelovježba dokazano doprinosi sniženju krvnog tlaka, poboljšanju lipidnog profila, osjetljivosti na inzulin i psihološkoj dobrobiti, što sve zajedno ima pozitivan učinak na uspjeh liječenja debljine (20).

Bihevioralne strategije za promjenu životnih navika: kako ostati na pravome putu?

Promjena prehrambenih navika i povećanje razine tjelesne aktivnosti predstavljaju prve korake u liječenju debljine.

Ipak, pravi izazov počinje tek kada osoba mora te promjene dugoročno zadržati. Upravo tu dolaze do izražaja bihevioralne strategije – skup tehnika koje pomažu pojedincima da prepoznaju, razumiju i mijenjaju obrasce ponašanja koji su pridonijeli razvoju debljine, ali i da ostanu motivirani na putu održavanja postignutih rezultata. Jedna od osnovnih bihevioralnih tehnika je praćenje vlastitog ponašanja – vođenje dnevnika prehrane i tjelesne aktivnosti, praćenje tjelesne mase ili emocionalnih okidača za prejedanje. Takvo samopraćenje povećava svjesnost o svakodnevnim navikama i omogućava prepoznavanje negativnih obrazaca koji mogu voditi povratku izgubljene težine (21). Druga važna komponenta je postavljanje realnih i konkretnih ciljeva. Umjesto općenitih želja poput “želim smršavjeti”, učinkovitiji su ciljevi poput “šetati ću 30 minuta pet puta tjedno” ili “neću jesti ispred televizora”. Jasni ciljevi povećavaju osjećaj kontrole i motivaciju. Upravljanje stresom i emocijama također igra važnu ulogu. Emocionalno jedenje, koje se često javlja kao odgovor na tjeskobu, dosadu ili tugu, može poništiti napore u kontroli tjelesne mase. Učenje alternativnih strategija suočavanja – poput tehnika opuštanja, vođenja dnevnika osjećaja ili traženja podrške – pomaže u prekidanju tog ciklusa. Socijalna podrška još je jedan bitan čimbenik. Uključivanje obitelji i prijatelja povećava šanse za uspjeh. Grupe podrške ili programi mršavljenja koji uključuju redovita praćenja i savjetovanja pokazali su bolje rezultate u dugoročnom održavanju gubitka tjelesne mase (22). Ključno je naglasiti da bihevioralne promjene ne nastaju preko noći. Potrebna je dosljednost, strpljenje i spremnost na uče-

nje kroz pokušaje i pogreške. Povremeni “korak unatrag” ne znači neuspjeh, već priliku za refleksiju i jačanje unutarnjih resursa. U tom smislu, bihevioralne strategije ne služe samo kao alat za gubitak kilograma već kao podrška za izgradnju održivog, zdravijeg načina života.

Farmakološki saveznici u liječenju debljine – odgovor na biološke prepreke u postizanju trajne redukcije tjelesne mase

Iako se liječenje debljine temelji na promjeni životnih navika – regulaciji prehrane, povećanju tjelesne aktivnosti i bihevioralnim strategijama, istraživanja su pokazala da većina osoba koje postignu značajnu redukciju tjelesne mase kroz promjenu životnog stila s vremenom doživi povrat izgubljenih kilograma. Razlog tome nisu nedostatak ustrajnosti i discipline, već snažni biološki adaptacijski mehanizmi koje tijelo pokreće kao odgovor na gubitak tjelesne mase. Gubitkom masnog tkiva dolazi do smanjenja razine hormona sitosti, uz istovremeno povećanje hormona gladi, što vodi do pojačanog apetita i smanjene sposobnosti kontrole unosa hrane (23). Također, tijelo kompenzacijski smanjuje bazalni metabolizam – troši manje energije za iste aktivnosti nego prije gubitka tjelesne mase. Ovaj biološki „otpor“ mršavljenju čini dugoročno održavanje postignutoga gubitka tjelesne mase izrazito izazovnim. Upravo zato farmakoterapija debljine sve više zauzima svoje mjesto kao važan alat u liječenju, osobito kod osoba koje unatoč značajnom trudu ne uspijevaju postići ili održati željeni rezultat. Lijekovi za liječenje debljine mogu djelovati na različite načine – sma-

TABLICA 1. Pregled odobrenih lijekova za liječenje debljine

NAZIV LIJEKA	MEHANIZAM DJELOVANJA	PROSJEČNI GUBITAK TJELESNE MASE NAKON 12 MJESECI PRIMJENE	NAPOMENE
Orlistat	inhibira pankreasnu lipazu → smanjuje apsorpciju masti iz probavnog trakta	3 – 5 %	oralna primjena, izražene gastrointestinalne nuspojave
Naltrekson/ bupropion	utječe na centre za apetit i nagrađivanje u mozgu	5 – 9 %	oralna primjena, moguće neuropsihijatrijske nuspojave; kontraindiciran kod epilepsije, nekontrolirane arterijske hipertenzije, istovremene primjene opioidnih analgetika
Liraglutid 3,0 mg	GLP-1 receptor agonist → povećava sitost, usporava pražnjenje želuca	8 – 10 %	supkutana primjena 1 x dnevno
Semaglutid 2,4 mg	GLP-1 receptor agonist → snažan učinak na smanjenje apetita i povećanje sitosti, protuupalni učinak	15 – 17 %	supkutana primjena 1 x tjedno, prvi lijek za liječenje debljine koji dokazano smanjuje smrtnost u osoba s debljinom i utvrđenom KV bolesti, organoprotekcija
Tirzepatid	dualni agonist GLP-1 i GIP receptora → smanjenje apetita, učinak na masno tkivo	15 – 23 %	supkutana primjena 1 x tjedno, lijek s najsnažnijim učinkom na redukciju tjelesne mase među trenutno odobrenima za liječenje debljine

njenjem apetita, povećanjem osjećaja sitosti, modulacijom neuroendokrinih signala i usporavanjem apsorpcije hranjivih tvari (tablica 1.)

Učinkovitost suvremenih lijekova – poput agonista receptora glukagonu sličnog peptida-1 (engl. *glucagon-like peptide-1*) GLP-1 i posebice dualnih GIP (inzulinitropni polipeptid ovisan o glukozi, engl. *glucose-dependent insulinitropic polypeptide*)/GLP-1 receptor agonista nadilazi dosadašnja očekivanja, uz prosječan gubitak tjelesne mase koji se približava učincima barijatrijske kirurgije (24, 25). Štoviše, farmakoterapija omogućuje dugoročno održavanje rezultata jer pomaže ublažiti biološki „povratni udar“ nakon mršavljenja, stabilizirajući apetit i smanjujući psihološki pritisak. Važno je naglasiti da lijekovi nisu zamjena za promjenu životnog stila, već nadopuna u okviru individualiziranog, sveobuhvatnog pristupa liječenju. Kao i kod drugih kroničnih bolesti, održivo liječenje debljine često zahtijeva stalnu terapiju, a ne kratkoročne intervencije.

Trenutno odobreni lijekovi indicirani za liječenje debljine u Republici Hrvatskoj su tirzepatid, semaglutid 2,4 mg, liraglutid u dozi od 3 mg, kombinacija naltreksona i bupropiona te orlistat.

Orlistat smanjuje apsorpciju masti u crijevima. Primjenjuje se triput na dan uz glavne obroke. Njegova učinkovitost je skromna, a nuspojave neugodne poput masnih stolica, vjetrova i potrebe za naglim pražnjenjem crijeva. Budući da dugoročna primjena može rezultirati nedostatkom vitamina topivih u mastima, bolesnicima na terapiji orlistatom preporučuje se odgovarajuća nadoknada tih vitamina (10).

Obje komponente kombinacije lijeka naltrekson i bupropion djeluju na razini središnjega živčanog sustava tako što smanjuju apetit i osjećaj zadovoljstva povezan s unosom hrane. Liječenje započinje uzimanjem jedne tablete na dan uz postupno povećavanje doze tijekom četiri tjedna do preporučene doze od dvije tablete dvaput na dan. Najčešće nuspojave lijeka su mučnina, glavobolja, opstipacija, povraćanje, omaglica i suha usta. Lijek ne smiju uzimati osobe s povišenim krvnim tlakom koji nije zadovoljavajuće kontroliran, oni koji se liječe ili su liječeni zbog epilepsije te osobe koje koriste lijekove za bolove na bazi opioida. Rezultati kliničkih ispitivanja ukazuju da oko polovica bolesnika liječenih ovim lijekom može postići gubitak tjelesne mase od 5 % ili veći (26).

Liraglutid je lijek koji oponaša djelovanje glukagonu-sličnog peptida 1 (GLP-1), hormona koji se prirodno luči u crijevima neposredno nakon obroka te potiče lučenje inzulina i smanjuje lučenje glukagona čime doprinosi regulaciji razine glukoze u krvi. Zbog utjecaja na regulaciju razine glukoze u krvi, liraglutid je najprije odobren za liječenje osoba sa šećernom bolesti tipa 2, a potom u većoj dozi i za liječenje debljine, pod drugim zaštićenim imenom. Gubitak tjelesne

mase odraz je djelovanja liraglutida na centre za regulaciju apetita u središnjemu živčanom sustavu i smanjenja osjećaja gladi te posljedično reduciranog unosa hrane. Liraglutid se općenito dobro podnosi. Blaga do umjerena mučnina i povraćanje su glavne nuspojave lijeka i obično su prolaznoga karaktera. Liraglutid se primjenjuje kao potkožna injekcija jednom dnevno. Početna doza iznosi 0,6 mg dnevno te se u tjednim intervalima povećava za 0,6 mg do pune doze od 3,0 mg dnevno. Rezultati kliničkih ispitivanja potvrđuju da nešto više od 60 % bolesnika uporabom ovog lijeka može ostvariti gubitak tjelesne mase od 5 % ili veći, a oko trećine uspijeva izgubiti više od 10 % početne tjelesne mase. Prosječni gubitak tjelesne mase nakon godinu dana liječenja iznosi 8 %. Važno je istaknuti da su u svakodnevnoj kliničkoj praksi rezultati liječenja nerijetko i bolji posebice ako se uzimanje lijeka kombinira s promjenom životnog stila (26).

U siječnju 2022. Europska agencija za lijekove odobrila je primjenu još jednog agonista GLP-1 receptora, semaglutida u dozi od 2,4 mg, za liječenje debljine u odraslih. U ovoj indikaciji se primjenjuje kao potkožna injekcija jedanput tjedno, u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima. Semaglutid povećava osjećaj sitosti, smanjuje osjećaj gladi te učestalost i intenzitet želje za hranom. Djelotvornost i sigurnost semaglutida za kontrolu tjelesne mase u kombinaciji sa smanjenim unosom kalorija i povećanom fizičkom aktivnošću ispitane su kroz program kliničkih ispitivanja STEP, kojim je obuhvaćen impozantan broj ispitanika. Liječenje semaglutidom pokazalo je superiorno, klinički značajno i održano smanjenje tjelesne mase u usporedbi s placebom. Prosječni gubitak tjelesne mase nakon 68 tjedana iznosio je 16,9 % pri čemu je gotovo 70 % ispitanika ostvarilo smanjenje tjelesne mase ≥ 10 %, polovica ispitanika je izgubila ≥ 15 % tjelesne mase te čak trećina ≥ 20 % uz primjenu semaglutida (24). Najčešće prijavljene nuspojave bile su mučnina, proljev, konstipacija i povraćanje blage do umjerene težine i kratkog trajanja. Do sniženja tjelesne mase došlo je bez obzira na prisutnost gastrointestinalnih simptoma. Poznato je da osobe koje boluju od debljine imaju povećani rizik od kardiovaskularnih bolesti, ali donedavno nije bilo dokaza da lijekovi za liječenje debljine mogu smanjiti rizik od infarkta miokarda, moždanog udara ili kardiovaskularne smrti. Rezultati SELECT studije koja je pokazala da semaglutid 2,4 mg u osoba s debljinom smanjuje rizik od neželjenih kardiovaskularnih događaja za čak 20 % predstavlja prekretnicu u poimanju važnosti liječenja debljine (27).

Do sada najimpresivnije rezultate u redukciji tjelesne mase pokazao je tirzepatid. Radi se o dualnom agonistu receptora za GLP-1 i GIP koji je Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) odobrila u svibnju 2022. za liječenje šećerne bolesti tipa 2, a u studenome 2023. za liječenje debljine. U Europskoj uniji lijek je pod istim zaštićenim imenom odobren za

obje indikacije. Njegov učinak na masno tkivo je posebno zanimljiv jer adipociti izražavaju značajnu količinu GIP receptora, što tirzepatidu daje potencijalno jedinstven mehanizam djelovanja u usporedbi s drugim inkretinskim mimeticima. Modulacijom GIP signalnog puta mijenja se metabolizam adipocita i regulira ravnoteža između skladištenja i iskorištavanja masti s posebno izraženim učinkom na redukciju visceralnoga masnog tkiva. Rezultati kliničkog ispitivanja SURMOUNT-1 koje je imalo za cilj ispitati učinkovitost i sigurnost tirzepatida u liječenju debljine pokazali su da je nakon 72 tjedna ostvaren prosječni gubitak tjelesne mase od 15 % u skupini ispitanika koja je dobivala tirzepatid u dozi od 5 mg tjedno, 19,5 % u skupini koja je dobivala 10 mg te čak 20,9 % smanjenja tjelesne mase u ispitanika koji su dobivali tirzepatid u maksimalnoj dozi od 15 mg tjedno (25). Pritom je čak 91 % ispitanika liječenih maksimalnom dozom tirzepatida postigao gubitak tjelesne mase ≥ 5 %, a 57 % ispitanika je izgubilo ≥ 20 % tjelesne mase. Najčešće nuspojave su bile gastrointestinalne uključujući mučninu, povraćanje i smetnje pražnjenja stolice, uglavnom blagog do umjerenog intenziteta te su rijetko rezultirale prekidom liječenja.

Endoskopski pristupi liječenju debljine: inovacija u minimalno invazivnom liječenju

Endoskopske metode predstavljaju most između konzervativnog i kirurškog liječenja debljine. Njihova uspješnost, kao i kod ostalih terapijskih pristupa, uvelike ovisi o dugoročnim promjenama životnog stila, edukaciji i podršci pacijenta. Zbog svoje učinkovitosti i sigurnosnog profila, sve se više pozicioniraju kao važna opcija u individualiziranom liječenju debljine. Ove minimalno invazivne intervencije izvode se putem gornjega probavnog sustava te su namijenjene osobama koje nisu postigle zadovoljavajuće rezultate promjenom životnog stila ili farmakoterapijom. Također, mogu poslužiti kao priprema za kirurške zahvate ili kao alternativa onima koji ne ispunjavaju uvjete za barijatrijsku kirurgiju (28). Najraširenija endoskopska metoda je postavljanje intragastričnog balona, kojim se smanjuje volumen želuca i stvara osjećaj sitosti. Balon se postavlja endoskopski, puni fiziološkom otopinom i ostaje u želucu šest do dvanaest mjeseci, nakon čega se uklanja. Ova metoda dovodi do prosječnoga gubitka od 10 do 15 % početne tjelesne mase. Druga značajna metoda je endoskopska „sleeve“ gastroplastika, kojom se s pomoću posebnih šavova trajno smanjuje volumen želuca. Ova tehnika imitira učinak kirurške resekcije, ali bez rezova i s kraćim vremenom oporavka. Pokazuje obećavajuće rezultate, s prosječnim gubitkom tjelesne mase između 15 i 20 %, uz nižu stopu komplikacija u usporedbi s klasičnom operacijom (29). Osim navedenih, razvijaju se i druge metode poput transoralnih gastroplastičnih sutura i

endoskopskog stentiranja, koje još uvijek prolaze kroz faze kliničkog ispitivanja i optimizacije. Iako se radi o tehnički zahtjevnijim zahvatima, njihova najveća prednost leži u činjenici da ne zahtijevaju klasičnu operaciju, već omogućuju povratak svakodnevnim aktivnostima u vrlo kratkom vremenu (28, 29).

Barijatrijska kirurgija – novi početak ili posljednja opcija?

U slučajevima kada konzervativne metode liječenja ne daju zadovoljavajuće rezultate, barijatrijska kirurgija postaje opcija koja nudi ne samo redukciju tjelesne mase već i potencijalnu remisiju debljini pridruženih bolesti. Za mnoge pacijente barijatrijska kirurgija predstavlja novi početak – mogućnost za preokret u zdravstvenom i životnom smislu. Brojna istraživanja podupiru značajne dugoročne učinke kirurškog liječenja debljine: smanjenje tjelesne mase od 20 do 35 %, poboljšanje kontrole glikemije, sniženje krvnog tlaka te povećanje kvalitete života. Pored toga, kod određenog broja pacijenata dolazi do remisije šećerne bolesti tipa 2, što potvrđuje metabolički učinak ovih zahvata (30).

S druge strane, kirurgija se često doživljava kao posljednja opcija, rezervirana za one kod kojih su sve druge metode iscrpljene. Ova percepcija dijelom proizlazi iz ozbiljnosti kirurškog zahvata, mogućih komplikacija i potrebe za životnim promjenama načina života, uključujući suplementaciju, prehrambene navike i redovito praćenje. Takav pristup može odgoditi pristup učinkovitom liječenju debljine, čime se povećava rizik od progresije bolesti. Zato je važno razmatrati barijatrijsku kirurgiju ne kao „krajnju mjeru“ već kao integrirani dio terapijskog spektra u liječenju debljine, osobito kod osoba s težim oblicima kliničke debljine. Pravovremeno upućivanje, multidisciplinarni pristup te odgovarajuća edukacija pacijenata ključni su za postizanje najboljih mogućih ishoda.

Danas se u praksi koriste različite metode barijatrijske kirurgije, a najčešće uključuju „sleeve“ gastrektomiju (engl. *sleeve gastrectomy*, SG) i želučanu premosnicu (31). SG podrazumijeva uklanjanje većeg dijela želuca (oko 75 %), čime se preostali želudac oblikuje u uski „rukav“ ili cijev. Osim mehaničkog smanjenja volumena želuca, ovaj zahvat utječe i na hormone koji reguliraju apetit, uključujući značajno smanjenje lučenja grelina, tzv. „hormona gladi“. SG je danas najizvođenija barijatrijska procedura zbog dobre ravnoteže između učinkovitosti i sigurnosti. Želučana premosnica (najčešće *Roux-en-Y gastric bypass*, RYGB) kombinira restriktivne i malapsorptivne mehanizme. Tijekom zahvata stvara se mali želučani džep koji se izravno spaja s tankim crijevom zaobilazeći veći dio želuca, duodenum i početni segment jejunuma. Ovaj zahvat ne samo da značajno smanjuje unos kalorija već mijenja i dinamiku lučenja probavnih hormona, doprinoseći ne samo smanjenju apetita već

i povoljnim metaboličkim učincima posebice poboljšanju inzulinske osjetljivosti. Biliopankreatična diverzija s duodenalnim *switchom* (BPD-DS) predstavlja jednu od najsloženijih, ali i najučinkovitijih metoda barijatrijske kirurgije. Ova procedura kombinira restriktivni i malapsorptivni mehanizam djelovanja, čime se postiže vrlo visoki stupanj gubitka tjelesne mase i snažan metabolički učinak, osobito kod osoba s teškim oblikom debljine (ITM > 50 kg/m²). Zahvat se sastoji od dvaju glavnih koraka: prvo se izvodi SG, kojom se smanjuje volumen želuca, a zatim se tanko crijevo preusmjerava tako da se probava i apsorpcija hrane odvijaju tek u kraćem, završnom dijelu crijeva. Time se značajno smanjuje apsorpcija nutrijenata, što zahtijeva vrlo strogo doživotno praćenje i nadoknadu vitamina, minerala i bjelančevina. Iako BPD-DS pokazuje najjači učinak na smanjenje tjelesne mase zbog povećanog rizika od nutritivnih deficita i operativne kompleksnosti, ova metoda primjenjuje se selektivno – kod visoko rizičnih pacijenata s izraženim komorbiditetima gdje su druge metode nedovoljno učinkovite (31).

Multidisciplinarni pristup u liječenju debljine – ključ uspjeha

Zbog kompleksnosti i multifaktorijalne etiologije učinkovito liječenje debljine zahtijeva multidisciplinarni pristup, koji uključuje suradnju više zdravstvenih struka. U multidisciplinarnom timu najčešće sudjeluju liječnik obiteljske medicine, specijalist endokrinologije ili internist, nutricionist, psiholog i stručnjak za tjelesnu aktivnost (kineziolog ili fizioterapeut) te barijatrijski kirurg. Cilj ovakvog pristupa nije isključivo redukcija tjelesne mase, već dugoročno očuvanje zdravlja, poboljšanje metaboličkog statusa i kvalitete života, uz smanjenje rizika od kardiovaskularnih i drugih

komplikacija. Multidisciplinarni pristup dokazano povećava učinkovitost liječenja, poboljšava adherenciju i dugoročno održavanje tjelesne mase. U skladu s tim, moderne smjernice za liječenje debljine naglašavaju važnost timske suradnje i praćenja pacijenta kroz čitav kontinuum liječenja debljine (10).

Prevladavanje izazova u liječenju debljine – put prema održivim rješenjima

Liječenje debljine ostaje jedan od najvećih izazova suvremene medicine, koji proizlazi iz kompleksnosti same bolesti, multifaktorijalne etiologije i kroničnog tijeka. Unatoč sve većem broju dostupnih terapijskih opcija, uključujući suvremene lijekove i barijatrijsku kirurgiju, uspjeh liječenja uvelike ovisi o pravovremenom prepoznavanju debljine kao bolesti te osiguravanju sustavne, dugoročne i individualizirane skrbi.

Multidisciplinarni pristup, koji uključuje suradnju različitih stručnjaka, pokazao se najučinkovitijim modelom u postizanju održivih terapijskih rezultata. Ipak, liječenje je često otežano brojnim preprekama – od stigme i nedostatka edukacije, do bioloških neuroendokrinih mehanizama koji podržavaju održavanje postojećega energetskog statusa otežavajući trajni gubitak tjelesne mase.

Za postizanje stvarnih pomaka nužna je bolja integracija zdravstvenog sustava, kontinuirana edukacija pacijenata i zdravstvenih djelatnika, kao i daljnja ulaganja u dostupnost preventivnih i terapijskih intervencija. U konačnici, debljinu treba tretirati kao ozbiljnu, ali lječivu bolest koja zahtijeva cjelovit, dugoročan i empatičan pristup. Rješenja postoje, ali zahtijevaju vrijeme, znanje, strpljenje i timski rad.

LITERATURA

1. Bray GA, Kim KK, Wilding JPH; World Obesity Federation. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017 Jul;18(7):715-723. doi: 10.1111/obr.12551.
2. Luli M, Yeo G, Farrell E, Ogden J, Parretti H, Frew E i sur. The implications of defining obesity as a disease: a report from the Association for the Study of Obesity 2021 annual conference. *EclinicalMedicine*. 2023 Apr 6;58:101962. doi: 10.1016/j.eclinm.2023.101962.
3. Després JP. BMI versus obesity subtypes in the era of precision medicine. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2023 Jun;11(6):382-384. doi: 10.1016/S2213-8587(23)00088-8.
4. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024 Mar 16;403(10431):1027-1050. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2.
5. WHO: Obesity and overweight. Dostupno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>. Datum pristupa: 18. 4. 2025.
6. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nat Rev Endocrinol*. 2019 May;15(5):288-298. doi: 10.1038/s41574-019-0176-8.
7. Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, Yumuk V, Goossens GH, Heberbrand J i sur. The ABCD of Obesity: An EASO Position Statement on a Diagnostic Term with Clinical and Scientific Implications. *Obes Facts*. 2019;12(2):131-136. doi: 10.1159/000497124.
8. Bray GA. Beyond BMI. *Nutrients*. 2023 May 10;15(10):2254. doi: 10.3390/nu15102254.
9. Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA i sur. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025 Mar;13(3):221-262. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4. Erratum in: *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2025 Mar;13(3):e6. doi: 10.1016/S2213-8587(25)00006-3.
10. Štimac D, Klobučar S, Baretić M, Bekavac Bešlin M, Belančić A, Crnčević Orlić Ž i sur. Dostupno na: „Hrvatske smjernice za liječenje odraslih osoba s debljinom. *Acta medica Croatica*, 2022;76(1), 3-18. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/file/412926>. Datum pristupa: 18. 4. 2025.
11. Kafyra M, Kalafati IP, Stefanou G, Kourlaba G, Moulos P, Varlamis I, Kaliora AC i sur. A Dietary Intervention in Adults with Overweight or Obesity Leads to Weight Loss Irrespective of Macronutrient Composition. *Nutrients*. 2024 Aug 25;16(17):2842. doi: 10.3390/nu16172842.
12. Bray GA, Siri-Tarino PW. The Role of Macronutrient Content in the Diet for Weight Management. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016 Sep;45(3):581-604. doi: 10.1016/j.ecl.2016.04.009.
13. Sacks FM, Bray GA, Carey VJ, Smith SR, Ryan DH, Anton SD i sur. Comparison of weight-loss diets with different compositions of fat, protein, and carbohydrates. *N Engl J Med*. 2009 Feb 26;360(9):859-73. doi: 10.1056/NEJMoa0804748.
14. Gardner CD, Trepanowski JF, Del Gobbo LC, Hauser ME, Rigdon J, Ioannidis JPA i sur. Effect of Low-Fat vs Low-Carbohydrate Diet on 12-Month Weight Loss in Overweight Adults and the Association With Genotype Pattern or Insulin Secretion: The DIET-FITS Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2018 Feb 20;319(7):667-679. doi: 10.1001/jama.2018.0245. Erratum in: *JAMA*. 2018 Apr 3;319(13):1386. doi: 10.1001/jama.2018.2977. Erratum in: *JAMA*. 2018 Apr 24;319(16):1728. doi: 10.1001/jama.2018.4854.
15. Liu B, Hu Y, Rai SK, Wang M, Hu FB, Sun Q. Low-Carbohydrate Diet Macronutrient Quality and Weight Change. *JAMA Netw Open*. 2023 Dec 1;6(12):e2349552. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.49552. Erratum in: *JAMA Netw Open*. 2024 Feb 5;7(2):e240829. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2024.0829.
16. Li X, Zhou T, Ma H, Heianza Y, Champagne CM, Williamson DA, Bray GA, Sacks FM, Qi L. Genetic variation in lean body mass, changes of appetite and weight loss in response to diet interventions: The POUNDS Lost trial. *Diabetes Obes Metab*. 2020 Dec;22(12):2305-2315. doi: 10.1111/dom.14155.
17. Jakicic JM, Rogers RJ, Davis KK, Collins KA. Role of Physi-

- cal Activity and Exercise in Treating Patients with Overweight and Obesity. *Clin Chem*. 2018 Jan;64(1):99-107. doi: 10.1373/clinchem.2017.272443.
18. Donnelly JE, Blair SN, Jakicic JM, Manore MM, Rankin JW, Smith BK; American College of Sports Medicine. American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Feb;41(2):459-71. doi: 10.1249/MSS.0b013e3181949333. Erratum in: *Med Sci Sports Exerc*. 2009 Jul;41(7):1532.
 19. Villareal DT, Aguirre L, Gurney AB, Waters DL, Sinacore DR, Colombo E i sur. Aerobic or Resistance Exercise, or Both, in Dieting Obese Older Adults. *N Engl J Med*. 2017 May 18;376(20):1943-1955. doi: 10.1056/NEJMoa1616338.
 20. Swift DL, Johannsen NM, Lavie CJ, Earnest CP, Church TS. The role of exercise and physical activity in weight loss and maintenance. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014 Jan-Feb;56(4):441-7. doi: 10.1016/j.pcad.2013.09.012.
 21. Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation*. 2012 Mar 6;125(9):1157-70. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039453.
 22. Van Dorsten B, Lindley EM. Cognitive and behavioral approaches in the treatment of obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Dec;37(4):905-22. doi: 10.1016/j.ecl.2008.08.003.
 23. Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A i sur. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011 Oct 27;365(17):1597-604. doi: 10.1056/NEJMoa1105816. PMID: 22029981.
 24. Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I i sur; STEP 1 Study Group. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021 Mar 18;384(11):989-1002. doi: 10.1056/NEJMoa2032183.
 25. Jastreboff AM, Aronne LJ, Ahmad NN, Wharton S, Connery L, Alves B i sur; SURMOUNT-1 Investigators. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022 Jul 21;387(3):205-216. doi: 10.1056/NEJMoa2206038.
 26. Bray GA, Ryan DH. Evidence-based weight loss interventions: Individualized treatment options to maximize patient outcomes. *Diabetes Obes Metab*. 2021 Feb;23 Suppl 1:50-62. doi: 10.1111/dom.14200.
 27. Lincoff AM, Brown-Frandsen K, Colhoun HM, Deanfield J, Emerson SS, Esbjerg S i sur; SELECT Trial Investigators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023 Dec 14;389(24):2221-2232. doi: 10.1056/NEJMoa2307563.
 28. Štimac D, Klobučar Majanović S, Belančić A. Endoscopic Treatment of Obesity: From Past to Future. *Dig Dis*. 2020 Jan 6;1-13. doi: 10.1159/000505394.
 29. Klobucar Majanovic S, Brozovic B, Stimac D. Bariatric endoscopy: current state of the art, emerging technologies, and challenges. *Expert Rev Med Devices*. 2017 Feb;14(2):149-159. doi: 10.1080/17434440.2017.1281741.
 30. Kim JC, Kim MG, Park JK, Lee S, Kim J, Cho YS i sur. Outcomes and Adverse Events After Bariatric Surgery: An Updated Systematic Review and Meta-analysis, 2013-2023. *J Metab Bariatr Surg*. 2023 Dec;12(2):76-88. doi: 10.17476/jmbs.2023.12.2.76.
 31. Buchwald H. The evolution of metabolic/bariatric surgery. *Obes Surg*. 2014 Aug;24(8):1126-35. doi: 10.1007/s11695-014-1354-3. PMID: 25008469.

**ADRESA ZA DOPISIVANJE:**

izv. prof. dr. sc. Sanja Klobučar, dr. med.
 Klinika za internu medicinu, Zavod za
 endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
 KBC Rijeka
 Krešimirova 42, 51 000 Rijeka
 e-mail: sanja.klobucar@uniri.hr

PRIMLJENO/RECEIVED:

21. travnja 2025./April 21, 2025

PRIHVAĆENO/ACCEPTED:

10. lipnja 2025./June 10, 2025

