The background of the page is a microscopic image of cells, likely from a honeycomb or similar structure, showing a grid of hexagonal cells with a central dark spot in each. The cells are filled with a yellowish-orange liquid. A solid red vertical bar runs along the right edge of the page. The title text is centered in the upper half of the page, overlaid on a semi-transparent white rectangular area.

**STROKOVNA
PRIPOROČILA
ZA ZDRAVLJENJE
DEBELOSTI Z ZDRAVILI**

Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili

Avtorji

Andrej Janež

UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Metka Epšek

SB Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 2, 2380 Slovenj Gradec

Jasna Klen

UKC Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana

Gregor Kunst

SB Slovenj Gradec, Gosposvetska cesta 2, 2380 Slovenj Gradec

Dorijan Marušič

Tetras, d. o. o., Vojke Šmuc 12, 6000 Koper

Danica Rotar Pavlič

Galenia, d. o. o., Nova pot 5, 1351 Brezovica pri Ljubljani

Aleša Rakar

Medscripta, Aleša Rakar, s. p., Pod jelšami 8, 1000 Ljubljana

Tina Sentočnik

Center Medico, Levčeva ul. 11, 1000 Ljubljana

Katarina Ziherl

Klinika Golnik, Golnik 36, 4204 Golnik

Mojca Jensterle Sever

UKC Ljubljana, Zaloška 7, 1000 Ljubljana

Projekt slovenskih priporočil za zdravljenje debelosti z zdravili je nastal v delovni skupini, sestavljeni iz članov multidisciplinarnega tima pod vodstvom Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove, Univerzitetni klinični center Ljubljana.

Priporočila so bila potrjena na Razširjenem strokovnem kolegiju internističnih strok 15. februarja 2022.

Izdajatelj in založnik: Slovensko osteološko društvo

Uredništvo: prof. dr. Andrej Janež, dr. med.

Recenzija: prof. dr. Mojca Jensterle Sever, dr. med.

Lektoriranje: Kristina Pučnik

Fotografija na naslovnici: iStock

Računalniška postavitve in priprava za tisk: Stanislav Oražem

Tisk: Tiskarna Povše

Naklada: 9.600 izvodov

CIP - Kataložni zapis o publikaciji
Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

616-056.257-085(082)

STROKOVNA priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili / [avtorji Andrej Janež ... [et al.] ; uredništvo Andrej Janež]. - Ljubljana : Slovensko osteološko društvo, 2022

ISBN 978-961-94020-8-5

COBISS.SI-ID 121431043

STROKOVNA PRIPOROČILA ZA ZDRAVLJENJE DEBELOSTI Z ZDRAVILI

Andrej Janež, Metka Epšek, Jasna Klen, Gregor Kunst, Dorijan Marušič, Danica Rotar Pavlič, Aleša Rakar, Tina Sentočnik, Katarina Ziherl, Mojca Jensterle Sever

Opredelitev debelosti

Svetovna zdravstvena organizacija je že leta 1997 debelost uvrstila med bolezni (WHO 2000). Priznanje debelosti kot kronične bolezni je ključni korak pri zagotavljanju ustrezne obravnave in zdravljenja bolnikov z debelostjo.

Po opredelitvi Evropskega združenja za preučevanje debelosti (EASO) je debelost progresivna bolezen, ki močno vpliva na posameznika in družbo. Debelost ima osrednjo vlogo pri razvoju številnih dejavnikov tveganja in kroničnih bolezni, zato bi moralo biti zdravljenje debelosti med glavnimi cilji v boju proti naraščajoči epidemiji nenalezljivih bolezni (Fruhbeck 2016).

V klinični praksi se prehranjenost posameznika ocenjuje z indeksom telesne mase (ITM), ki je razmerje med izmerjeno telesno maso (kg) in kvadratom izmerjene telesne višine (m²). ITM 25–29,9 kg/m² kaže na čezmerno telesno težo, ITM 30 kg/m² ali več pa na debelost (Tabela 1), pri čemer je treba upoštevati tudi starost, spol, etnično skupino, stanje telesnih tekočin in mišič-

no maso. Pri ocenjevanju prehranjenosti na podlagi ITM je torej pomembna tudi klinična presoja, še posebej pri športnikih in posameznikih z zmanjšano mišično maso (Durrer Schutz 2019, Garvey 2016).

Kopičenje maščobe v trebušni votlini je povezano s povečanim tveganjem za presnovne in srčno-žilne bolezni. Količino visceralne maščobe je mogoče dovolj dobro oceniti z obsegom pasu, ki se zato uporablja za oceno tveganja za srčne in presnovne bolezni. Normalne vrednosti obsega pasu (ki so relativno stroge, še posebej za starejše osebe) so manjše od 80 cm pri ženskah in manjše od 94 cm pri moških. Vrednosti, ki kažejo na povečano tveganje za srčne in presnovne bolezni, so večje od 88 cm pri ženskah in večje od 102 cm pri moških (Durrer Schutz 2019). Za oceno tveganja, povezanega z debelostjo, je priporočljivo izmeriti obseg pasu posameznikom, ki imajo ITM nižji od 35 kg/m² (Garvey 2016).

Epidemija sodobnega sveta

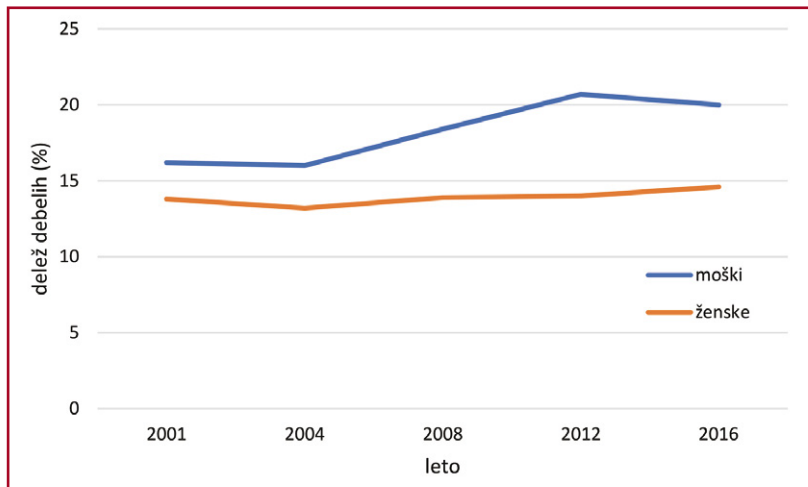
Svetovna zdravstvena organizacija je debelost razglasila za enega največjih javnozdravstvenih izzivov 21. stoletja. Njena razširjenost se je od osemdesetih let prejšnjega stoletja v mnogih evropskih državah potrojila, število debelih prebivalcev pa se še naprej skrbi vzbujajoče povečuje. Na podlagi zadnjih ocen ima v posameznih državah Evropske unije čezmerno telesno težo 30–70 % odraslih, medtem ko je debelih 10–30 % odraslih (WHO, <https://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity/obesity>).

Razširjenost čezmerne telesne teže in debelosti v Sloveniji (NIJZ 2019)

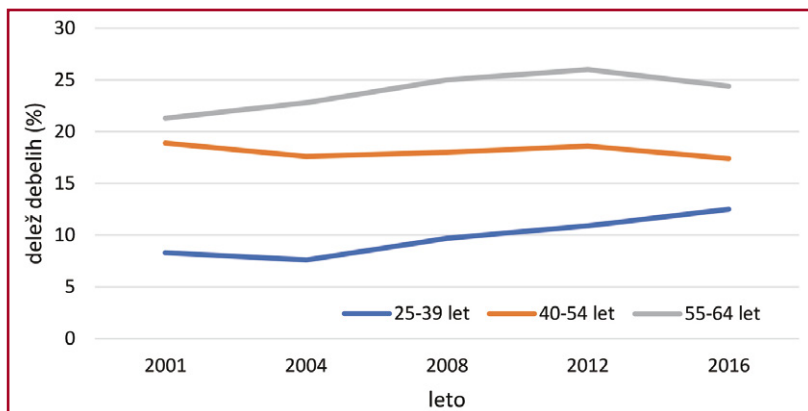
V Sloveniji je v letu 2016 po podatkih nacionalne raziskave z naslovom *Z zdravjem povezan vedenjski slog*, opravljene pri odraslih anketirancih, starih od 25 do 64 let, približno 42 % prebivalcev imelo priporočeno telesno težo, 39 % čezmerno telesno težo (z ITM 25–29,9 kg/m²), približno 17 % pa je bilo debelih (z ITM 30 kg/m² ali več). Večji delež oseb s čezmerno telesno težo in debelostjo je bil med moškimi v starejši starostni skupini (55–64 let) in med nižje izobraženimi. Razširjenost debelosti med odraslimi prebivalci Slovenije po spolu in starosti prikazujeta

Tabela 1: Kategorije prehranjenosti glede na indeks telesne mase (ITM) pri odraslih Evropejcih (Durrer Schutz 2019)

Kategorija prehranjenosti	ITM (kg/m ²)
premajhna telesna teža	<18,5
normalna telesna teža	18,5–24,9
čezmerna telesna teža	25,0–29,9
debelost	≥30
debelost razreda I	30,0–34,9
debelost razreda II	35,0–39,9
debelost razreda III	≥40



Slika 1: Delež debelih prebivalcev Slovenije (z ITM ≥ 30 kg/m²) po spolu (vir: raziskava Z zdravjem povezan vedenjski slog, CINDI)



Slika 2: Delež debelih prebivalcev Slovenije (z ITM ≥ 30 kg/m²) po starosti (vir: raziskava Z zdravjem povezan vedenjski slog, CINDI)

Slika 1 in Slika 2. Med prebivalci z osnovnošolsko izobrazbo je bilo debelih 28,7 %, med prebivalci z vsaj višješolsko izobrazbo pa 11,2 %. Delež debelih prebivalcev je bil največji v zasavski in posavski statistični regiji (21,7 % in 21,6 %), najmanjši pa v goriški regiji (13,6 %). V letu 2019 se je razširjenost debelosti v Sloveniji povečala na 19,9 %.

Slovenija je bila leta 2019 po deležu debelih prebivalcev med evropskimi državami na osmem mestu.

Patogeneza debelosti

Na razvoj debelosti vpliva preplet več dejavnikov. Najenostavnejša razlaga bi bila, da debelost nastane zaradi kroničnega energijskega neravnovesja, vzdržuje pa se s

stalno povečanim vnosom energije, ki zadostuje za izpolnitev z debelostjo pridobljenih večjih energijskih potreb. V uravnavanje energijske bilance in zaloge maščob so vključene zapletene interakcije med biološkimi (vključno z genetskimi in epigenetskimi), vedenjskimi, socialnimi in okoljskimi dejavniki (vključno s kroničnim stresom) (Farooqi 2006, Kyrrou 2006).

Hiter porast debelosti v zadnjih 30 letih je predvsem posledica kulturnih in okoljskih vplivov. Prehrana z veliko energijsko gostoto, večje porcije, majhna telesna dejavnost, sedeč način življenja in motnje hranjenja so pomembni dejavniki tveganja za razvoj debelosti. Ti vedenjski in okoljski dejavniki povzročajo spremembe v strukturi maščobnega tkiva (hipertrofijo in hiperplazijo adipocitov ter vnetje) in njegovem izločanju sistemsko

aktivnih snovi (npr. adipokinov) (Yumuk 2015, Ailhaud 2006, Tilg 2006).

Debelost kot dejavnik tveganja

Prevelika telesna teža zelo poveča tveganje za razvoj številnih nenalezljivih bolezni, kot so bolezni srca in ožilja, sladkorna bolezen in rak, hkrati pa povzroča različne psihosocialne težave in telesne okvare. V evropskih državah sta čezmerna telesna teža in debelost pri odraslih odgovorni za približno 80 % primerov sladkorne bolezni tipa 2, 35 % primerov ishemične bolezni srca in 55 % primerov hipertenzivne bolezni (Tsigos 2011). Prevelika telesna teža poveča tudi tveganje za presnovni sindrom, dislipidemijo, možgansko kap, nealkoholno zamaščenost jeter, gastroezofagealno reflukso bolezen, spalno apnejo, astmo, sindrom policističnih jajčnikov, osteoartritis, depresijo in druge resne bolezni. Te bolezni pripomorejo k skrajšanju pričakovane življenjske dobe, slabši kakovosti življenja in invalidnosti, hkrati pa so povezane z velikimi stroški tako zaradi odsotnosti z dela kot zaradi koriščenja zdravstvenih virov (Fruhbeck 2013, Garvey 2016).

Čeprav se je izkazalo, da je ITM nad 30 kg/m² povezan s povečanim tveganjem za smrt zaradi bolezni srca, možganske kapi in nekaterih vrst raka, razprave o povezavi med visokim ITM in umrljivostjo zaradi vseh vzrokov še niso zaključene, saj podatki o povezavi čezmerne telesne teže in debelosti 1. stopnje z umrljivostjo zaradi vseh vzrokov niso enotni. Obstajajo pa dokazi o povezavi hude debelosti (z ITM nad 35 kg/m²) s povečano umrljivostjo zaradi vseh vzrokov (Prospective Studies Collaboration 2009, Berrington de Gonzalez 2010, Flegal 2013, Fruhbeck 2013).

Cilji zdravljenja debelosti

Glavni cilji zdravljenja debelosti so preprečevanje oziroma zdravljenje zapletov in spremljajočih bolezni, boj proti stigmatizaciji ter doseganje

Tabela 2: Cilji zdravljenja čezmerne telesne teže in debelosti glede na prisotnost spremljajočih bolezni (Durrer Schutz 2019, Garvey 2016)

Diagnoza	Ciljna izguba telesne teže (%)	Pričakovani izid
presnovni sindrom	10	preprečevanje sladkorne bolezni tipa 2
sladkorna bolezen tipa 2	5–15	zmanjšan odstotek glikiranega hemoglobina, manjša potreba po antidiabetičnih zdravilih, remisija sladkorne bolezni (če je bila ta kratkotrajna)
dislipidemija	5–15	znižanje ravni trigliceridov in holesterola LDL, zvišanje ravni holesterola HDL
hipertenzija	5–15	znižanje krvnega tlaka, manjša potreba po antihipertenzivnih zdravilih
nealkoholna zamaščenost jeter	10–40	zmanjšanje količine maščobe v jetrnih celicah in vnetja
sindrom policističnih jajčnikov	5–15	ovulacija, zmanjšanje hirsutizma, znižana raven androgenih hormonov, povečana občutljivost za insulin
spalna apneja	7–11	znižanje indeksa apneja-hipopneja
astma	7–8	povečanje forsiranega izdihanega volumna v prvi sekundi (FEV ₁)
gastroezofagealna refluksna bolezen	10	izboljšanje simptomov

dobrega počutja, pozitivne telesne podobe in samopodobe. Izguba telesne teže sama po sebi ni prednostna naloga, pač pa je treba cilje zdravljenja prilagoditi zapletom, nastalim zaradi debelosti. Načrtovana izguba telesne teže naj temelji na prisotnosti spremljajočih bolezni oziroma želenem zmanjšanju tveganja za srčne in presnovne zaplete. Ugodne izide je mogoče doseči z zmanjšanjem telesne teže za od 5 do 15 % (Tabela 2) (Durrer Schutz 2019).

Stopenjsko zdravljenje debelosti

Stopenjski pristop k zdravljenju debelosti vključuje spremembe

življenjskega sloga (prilagoditev telesne dejavnosti, prehrane in vedenja), zdravljenje z zdravili in kirurško zdravljenje. Izbira zdravljenja naj temelji na ITM, obsegu pasu in prisotnosti sočasnih bolezni (Tabela 3) (Durrer Schutz 2019).

Bolniki morajo razumeti, da je debelost kronična bolezen, zaradi česar je treba ukrepe za obvladovanje telesne teže izvajati vse življenje (Yumuk 2015). Vzdrževanje zmanjšane telesne teže je zahtevno zaradi prilagoditve telesa, ki vključuje spremenjene ravni hormonov za uravnavanje teka in upočasnjeno presnovo v mirovanju. Ravni mediatorjev apetita, ki se kompenzacijsko spremenijo in spodbujajo ponovno pridobivanje telesne teže po hujšanju z dieto, se

v 12 mesecih po začetnem zmanjšanju telesne teže ne povrnejo na izhodiščne vrednosti (Sumithran 2011), prav tako vztraja upočasnjena presnova (Fothergill 2016).

Priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili

Uporaba zdravil za zdravljenje debelosti in spremljajočih bolezni lahko dopolnjuje ugodne učinke prilagojenega življenjskega sloga, ne sme pa biti nadomestilo za priporočen način življenja. Zdravila proti debelosti so primerna za bolnike z ITM nad 30 kg/m² ali nad 27 kg/m² ob prisotnosti spremljajočih bolezni, ob čemer je treba upoštevati tudi obseg pasu. Na zdravljenje debelosti z zdravili se vsi bolniki ne odzovejo. Po trimesečnem zdravljenju naj bi dosegli petodstotno izgubo telesne teže pri bolnikih brez sladkorne bolezni in vsaj triodstotno izgubo telesne teže pri sladkornih bolnikih. Če takega izida ni, je treba uporabo zdravila proti debelosti ukiniti. Zdravil za hujšanje se ne sme uporabljati v nosečnosti in med dojenjem (Durrer Schutz 2019).

V nadaljevanju navedenim priporočilom o zdravljenju debelosti z zdravili sta dodani stopnja priporočila in raven dokazov. Ob tem je upoštevana klasifi-

Tabela 3: Priporočena izbira začetnih ukrepov pri zdravljenju čezmerne telesne teže in debelosti

ITM (kg/m ²)	Izbira zdravljenja, ki temelji na ITM	Izbira zdravljenja, ki temelji na prisotnosti sočasnih bolezni
25,0–29,9	S	S ± Z*
30,0–34,9	S ± Z	S ± Z ± K**
35,0–39,9	S ± Z	S ± Z ± K
≥ 40	S ± Z ± K	S ± Z ± K

S – sprememba življenjskega sloga (prilagoditev prehrane in telesne dejavnosti); Z – razmislek o uvedbi zdravil; K – razmislek o kirurškem zdravljenju; *ob ITM > 27 kg/m²; **za posamezne bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2; za razmislek o uvedbi zdravil, se lahko odločimo tudi pri ITM 25,0–29,9 kg/m², če je obseg pasu pri moških ≥94 cm in pri ž. ≥80 cm.

kacija Ameriškega združenja kliničnih endokrinologov, ki vključuje ravni dokazov od 1 do 4 (raven 1 označuje najmočnejše dokaze, ki temeljijo na randomiziranih nadzorovanih raziskavah) in stopnje priporočil od A do D (stopnja A označuje najmočnejše priporočilo).

Zdravila za zdravljenje čezmerne telesne teže in debelosti je treba uporabljati le kot dodatek k prilagojenemu življenjskemu slogu in ne samostojno (stopnja priporočila A, raven dokazov 1).

Utemeljitev: Celovita sprememba življenjskega sloga je na splošno priporočena za vse posameznike s čezmerno telesno težo ali debelostjo, bodisi kot edini začetni pristop k hujšanju bodisi v kombinaciji z zdravili za hujšanje ali bariatrično operacijo (Wadden 2012). V večini kliničnih raziskav za oceno zdravil proti debelosti so primerjali uporabo zdravila z uporabo placeba, oboje ob prilagojenem življenjskem slogu. V vseh raziskavah z zdravili proti debelosti je bila sprememba življenjskega sloga do neke mere učinkovita pri izgubi telesne teže, vendar je dodatek zdravila dosledno povzročil večjo izgubo telesne teže kot samo sprememba življenjskega sloga (Garvey 2016).

Podatki iz omejenega števila raziskav, v katerih so preučevali učinke zdravil proti debelosti brez sočasnih sprememb življenjskega sloga, kažejo, da samo uporaba zdravila proti debelosti ne privede do tolikšne izgube telesne teže kot kombinacija zdravila in spremenjenega življenjskega sloga. Poleg tega priporočila o prilagoditvah življenjskega sloga, ki vključujejo pogostejšo telesno dejavnost ter načrtovanje in uživanje zdravih obrokov, usmerijo bolnika v način življenja, ki vodi k boljšim dolgoročnim rezultatom. Če je v program za obvladovanje telesne teže vključena tudi vedenjska terapija, je manj verjetno, da bo bolnik po uspešni izgubi telesne teže to ponovno pridobil (Garvey 2016).

Dodana zdravila proti debelosti omogočajo večjo in dolgotrajnejšo izgubo telesne teže kot sama prilagoditev življenjskega sloga

(stopnja priporočila A, raven dokazov 1).

Utemeljitev: Vsa trenutno odobrena zdravila za kronično zdravljenje debelosti so v kombinaciji s spremembami življenjskega sloga povzročila večjo in dolgotrajnejšo izgubo telesne teže kot sami ukrepi za spremembo življenjskega sloga. Večja izguba telesne teže, dosežena z dodatkom teh zdravil, je bila dosledno povezana z večjimi koristmi za zdravje (Garvey 2016).

Zdravila za zdravljenje debelosti je treba ponuditi bolnikom z debelostjo za kronično zdravljenje njihove bolezni, kadar morebitne koristi odtehtajo tveganje (stopnja priporočila A, raven dokazov 1). Ni dokazano, da bi kratkotrajno zdravljenje (v trajanju od treh do šestih mesecev) z zdravili za zmanjšanje telesne teže dolgoročno koristilo zdravju, in ga na podlagi znanstvenih dokazov na splošno ni mogoče priporočiti (stopnja priporočila B, raven dokazov 1).

Utemeljitev: V raziskavah o hujšanju se je po doseženem platuju in prenehanju jemanja zdravila telesna teža običajno ponovno povečala. Vsa zdravila, ki so trenutno odobrena za dolgotrajno uporabo, so dokazano učinkovita pri vzdrževanju zmanjšane telesne teže. Razpoložljivi podatki torej podpirajo potrebo po dolgotrajni uporabi zdravil proti debelosti pri primernih bolnikih, kar se ujema s patofiziologijo debelosti. Zdravila, ki so trenutno na voljo, so se izkazala kot uspešna v prospektivnih randomiziranih nadzorovanih raziskavah, ki so trajale od enega leta do štirih let. Vendar pa optimalno trajanje zdravljenja ni znano (Garvey 2016).

Pri izbiri optimalnega zdravila proti debelosti za posameznega bolnika bi moral zdravnik upoštevati razlike v učinkovitosti, neželenih učinkih, opozorilih in prevladnosti ukrepov, ki veljajo za posamezno zdravilo, pa tudi prisotnost zapletov, povezanih s preveliko telesno težo, in druge podatke o zdravstvenem stanju bolnika. Ti dejavniki so osnova za

individualiziran pristop k zdravljenju debelosti z zdravili. Splošnega hierarhičnega algoritma, ki bi razvrstil zdravila po prednosti in bi veljal za vse bolnike, trenutno ni mogoče znanstveno utemeljiti (stopnja priporočila B, raven dokazov 1).

Opis zdravil za zdravljenje debelosti

V Evropski uniji so za zdravljenje debelosti odobrena zdravila: orlistat, kombinacija naltrekson/bupropion, liraglutid in semaglutid (Tabela 4). V Združenih državah Amerike je poleg naštetih zdravil odobren še fentermin/topiramet (FDA 2021).

Orlistat

Mehanizem delovanja: Orlistat je močan zaviralec lipaz v prebavilih s specifičnim in dolgotrajnim delovanjem. Njegov terapevtski učinek v želodcu in tankem črevesu temelji na nastanku kovalentne vezi z aktivnim serinskim mestom želodčnih in pankreasnih lipaz. Neaktivni encim tako ne hidrolizira trigliceridov v proste maščobne kisline in monogliceride ter s tem prepreči njihovo absorpcijo.

Indikacije: Zdravilo Alli je indicirano za zmanjševanje telesne mase pri odraslih s čezmerno telesno maso (ITM ≥ 28 kg/m²) ob hkratni nizkokalorični dieti z zmanjšanim vnosom maščob (SmPC Alli). Zdravilo Xenical je indicirano za zdravljenje debelosti ob hkratni zmerno nizkokalorični dieti pri bolnikih z ITM 30 kg/m² ali več ter pri bolnikih s preveliko telesno maso (ITM ≥ 28 kg/m²) in hkratnimi ogrožajočimi dejavniki. Če se telesna masa bolnika po 12 tednih ne zmanjša vsaj za 5 % izhodiščne telesne mase, je treba zdravljenje z orlistatom ukiniti.

Ker telo absorbira le majhno količino orlistata, je ta priznan kot najvarnejše zdravilo proti debelosti (Son 2020).

Podatki o učinkovitosti in varnosti iz kliničnih raziskav: V randomizirani dvojno slepi raziskavi XENDOS je bila po enem letu zdravlje-

Tabela 4: Zdravila za zdravljenje debelosti, ki so odobrena za uporabo v Evropski uniji

Zdravilo (zaščiteno ime)	Mehanizem delovanja	Odmerjanje (na dan)	Kontraindikacije	Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se pri več kot 1 od 10 bolnikov)
Orlistat	Zaviralec lipaz	3 × 60 mg 3 × 120 mg	Kronični malabsorpcijski sindrom, holestaza, dojenje	Glavobol, bolečina v trebuhu, nujna ali povečana potreba po odvajanju blata, vetrovi z izcedkom, oljnat izcedek, oljnato ali mastno blato, tekoče blato, nizka raven sladkorja v krvi (pri nekaterih osebah s sladkorno boleznijo tipa 2)
Naltrekson/ bupropion	Opioidni antagonist (naltrekson), zaviralec ponovnega privzema dopamina in noradrenalina (bupropion)	Ob uvedbi zdravljenja je treba odmerek postopno povečevati: začetni odmerek je ena tableta (8 mg/90 mg) zjutraj, od 4. tedna dalje pa je priporočeni odmerek dve tableti zjutraj in dve tableti zvečer.	Nenadzorovana hipertenzija, konvulzivne motnje, tumor centralnega živčnega sistema, akutna odtegnitev alkohola ali benzodiazepinov, bipolarna motnja, bulimija ali anoreksija nervoza, kronično zdravljenje z opioidi, sočasno zdravljenje z zaviralci monoaminoooksidaze (MAO), huda jetrna okvara, končna ledvična odpoved, nosečnost, dojenje	Navzea, bruhanje, zaprtje, glavobol
Liraglutid	Analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1)	Začetni odmerek je 0,6 mg, injiciran podkožno enkrat na dan. Končni odmerek 3,0 mg enkrat na dan je treba doseči postopoma v korakih po 0,6 mg.	Nosečnost, dojenje	Navzea, bruhanje, driska, zaprtje
Semaglutid	Analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1)	Začetni odmerek je 0,25 mg, injiciran podkožno enkrat na teden. Končni odmerek 2,4 mg enkrat na teden je treba doseči postopoma v štiritedenskih razmikih.	Osebnostna ali družinska anamneza medularnega karcinoma ščitnice, bolniki s sindromom multiple endokrine neoplazije tipa 2, predhodna resna preobčutljivostna reakcija na semaglutid ali katero koli pomožno snov	Navzea, driska, bruhanje, zaprtje, bolečine v trebuhu, glavobol, utrujenost

nja oseb z ITM 30 kg/m² ali več povprečna izguba telesne teže statistično značilno večja ob uporabi orlistata (120 mg trikrat na dan) kot ob uporabi placeba (10,6 kg v primerjavi s 6,2 kg). Vsi bolniki so imeli predpisano tudi spremembo življenjskega sloga. Statistično značilna razlika v izgubi telesne teže je bila ohranjena še po štirih letih zdravljenja (5,8 kg v primerjavi s 3,0 kg). Med bolniki, ki so se zdravili štiri leta, je bil delež tistih, ki so izgubili najmanj 5 % telesne teže, statistično značilno večji v skupini z orlistatom (52,8 %) kot v skupini s placebom (37,3 %). Ob zaključku štiriletne raziskave je bila kumulativna pojavnost sladkorne bolezni 9,0-odstotna v skupini s placebom in 6,2-odstotna v

skupini z orlistatom. Bolniki so orlistat med raziskavo dobro prenašali. Skupna pojavnost neželenih dogodkov je bila v obeh zdravljenih skupinah podobna z izjemo neželenih dogodkov, povezanih s prebavili, ki so se pogosteje pojavljali pri bolnikih, zdravljenih z orlistatom. Večina teh dogodkov je bila blagih do zmernih, pojavili pa so se v zgodnjem obdobju zdravljenja. V prvem letu zdravljenja je bil delež bolnikov, ki so imeli vsaj en neželeni dogodek na prebavilih, ob uporabi orlistata 91-odstoten, ob uporabi placeba pa 65-odstoten (Torgerson 2004).

V kombinaciji z dieto, gibanjem in vedenjskimi spremembami je orlistat v primerjavi s placebom statistično značilno izboljšal obvladovanje telesne

teže pri debelih mladostnikih. Enoletno zdravljenje z orlistatom v populaciji mladostnikov ni povzročilo pomembnih težav glede varnosti (Chanoine 2005).

Zdravljenje z orlistatom izboljša mnoge parametre, povezane s presnovnimi in srčno-žilnimi boleznimi, kot so odpornost proti insulinu, raven glukoze na tešče, raven holesterola LDL ter sistolični in diastolični krvni tlak (Drew 2007).

Naltrekson/ bupropion

Mehanizem delovanja: Naltrekson/bupropion je zaviralec apetita s centralnim delovanjem. Njegovi nevromični učinki na zmanjševanje teka

niso povsem pojasnjeni. Zdravilo ima dve sestavini: naltrekson, mu-opioidni antagonist in bupropion, šibek zaviralec ponovnega privzema dopamina in noradrenalina v nevron. Ti sestavini vplivata na dva glavna predela v možganih, in sicer na arkuatno jedro hipotalamusa in mezolimbčni dopaminergični sistem za nagrajevanje (SmPC Mysimba).

Indikacije: Zdravilo Mysimba je kot dodatek k dieti z zmanjšano vsebnostjo kalorij in povečani telesni dejavnosti indicirano za uravnavanje telesne mase pri odraslih bolnikih (≥ 18 let) z izhodiščnim ITM ≥ 30 kg/m² oziroma od ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m² z enim ali več spremljajočimi dejavniki tveganja (npr. sladkorna bolezen tipa 2, dislipidemija ali nadzorovana hipertenzija). Zdravljenje z zdravilom Mysimba je treba po 16 tednih prekiniti, če bolnik ni izgubil vsaj 5 % izhodiščne telesne mase (SmPC Mysimba).

Podatki o učinkovitosti in varnosti iz kliničnih raziskav: V randomizirani dvojno slepi raziskavi COR-I, ki je trajala 56 tednov in je zajela osebe z ITM 30–45 kg/m² ali 27–45 kg/m² ob spremljajoči dislipidemiji ali hipertenziji, je skupina, ki je prejela naltrekson s podaljšanim sproščanjem (SR)/bupropion SR v dnevnem odmerku 32 mg/360 mg, dosegla 6,1-odstotno zmanjšanje telesne teže, skupina, ki je prejela naltrekson SR/bupropion SR v dnevnem odmerku 16 mg/360 mg, pa 5,0-odstotno zmanjšanje telesne teže, kar je bilo statistično značilno več od 1,3-odstotnega zmanjšanja telesne teže v skupini s placebom. Delež bolnikov, ki so izgubili najmanj 5 % telesne teže, je bil 48-odstoten v skupini, ki je prejela naltrekson SR/bupropion SR v odmerku 32 mg/360 mg, in 39-odstoten v skupini, ki je prejela naltrekson SR/bupropion SR v odmerku 16 mg/360 mg, kar je bilo statistično značilno več kot v skupini s placebom (16 %). Pri bolnikih, ki so prejeli kombinirano zdravilo, se je od neželenih dogodkov najpogosteje pojavila navzea (pri 171 bolnikih [29,8 %], ki so prejeli naltrekson SR/bupropion SR v odmerku 32/360 mg, pri 155 bolnikih

[27,2 %], ki so prejeli naltrekson SR/bupropion SR v odmerku 16 mg/360 mg, in pri 30 bolnikih [5,3 %], ki so prejeli placebo). Glavobol, zaprtje, omotica, bruhanje in suha usta so bili prav tako pogostejši ob zdravljenju s kombinacijo naltrekson SR/bupropion SR kot ob uporabi placeba (Greenway 2010).

Randomizirana dvojno slepa raziskava COR-II, v kateri so sodelovale osebe z ITM 30–45 kg/m² ali 27–45 kg/m² s spremljajočo dislipidemijo in/ali nadzorovano hipertenzijo, je pokazala, da je bila po 56 tednih zdravljenja kombinacija naltrekson SR/bupropion SR v dnevnem odmerku 32 mg/360 mg povezana s statistično značilno večjo izgubo telesne teže kot placebo (6,4 % v primerjavi z 1,2 %) in da je bil delež bolnikov, ki so izgubili najmanj 5 % telesne teže, statistično značilno večji v skupini, ki je prejela aktivno zdravljenje, kot v skupini, ki je prejela placebo (50,5 % v primerjavi s 17,1 %) (Apovian 2013).

Kombinacija naltrekson SR/bupropion SR je v dnevnem odmerku 32 mg/360 mg kot dodatek k intenzivnemu programu spremembe vedenja v raziskavi COR-BMOD čez 56 tednov privedla do statistično značilno večje povprečne izgube telesne teže kot sama sprememba vedenja (11,5 % v primerjavi s 7,3 %) in pripomogla k statistično značilno večjemu deležu bolnikov, ki so izgubili najmanj 5 % ali najmanj 10 % telesne teže (Wadden 2011).

Vse klinične raziskave COR so ob uporabi kombinacije naltrekson/bupropion pokazale izboljšanje parametrov, povezanih s presnovnimi in srčno-žilnimi boleznimi, vključno z nadzorom glikemije, odpornostjo proti insulinu in lipidnim profilom (Greenway 2010, Apovian 2013, Wadden 2011, Hollander 2013). V raziskavi COR-Diabetes je zdravljenje s kombinacijo naltrekson SR/bupropion SR v odmerku 32/360 mg na dan pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 poleg zmanjšanja telesne teže povzročilo tudi statistično značilno večje zmanjšanje deleža glikiranega hemoglobina kot placebo (0,6 % v primerjavi z 0,1 %) (Hollander 2013).

Fentermin/topiramet

Fentermin je analog amfetamina, ki zmanjšuje apetit z zaviranjem ponovnega privzema noradrenalina v hipotalamusu, medtem ko natančen mehanizem delovanja antikonvulziva topiramata ni v celoti pojasnjen (Cignarella 2021).

Pri nedavnem sistematičnem pregledu literature je fentermin/topiramet pokazal največje zmanjšanje telesne teže v primerjavi z drugimi zdravili za zdravljenje debelosti (Singh 2019). Medtem ko je v Združenih državah Amerike ta kombinacija odobrena od leta 2012, pa je bila leta 2013 v Evropski uniji njena odobritev zavrnjena zaradi pomislekov glede dolgoročnih učinkov fentermina na srce, pa tudi zaradi depresije, tesnobe in kognitivnih motenj, povezanih s topiramatom (Allison 2011, Cignarella 2021).

Liraglutid

Mehanizem delovanja: Liraglutid je humani analog glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1). Liraglutid se veže na receptor za GLP-1 (GLP-1R) in ga aktivira. GLP-1 je fiziološki regulator apetita in vnosa hrane, vendar pa natančen mehanizem njegovega delovanja ni v celoti znan. Liraglutid se uporablja tudi za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 (SmPC Saxenda).

Indikacije: Zdravilo Saxenda se uporablja kot dodatno zdravljenje k dieti z zmanjšanim vnosom kalorij in povečani telesni dejavnosti za obvladovanje telesne mase pri odraslih bolnikih z začetnim ITM ≥ 30 kg/m² ali od ≥ 27 kg/m² do < 30 kg/m² ob vsaj eni sočasni z debelostjo povezani bolezni. Zdravljenje z zdravilom Saxenda je treba prekiniti po 12 tednih uporabe odmerka 3,0 mg/dan, če bolniki niso izgubili vsaj 5 % začetne telesne mase (SmPC Saxenda).

Podatki o učinkovitosti in varnosti iz kliničnih raziskav: Serija randomiziranih raziskav SCALE je bila izvedena za oceno učinkovitosti in varnosti liraglutida v odmerku 3,0 mg v primerjavi s placebom ob dieti z zmanjšanim vnosom kalorij in povečani telesni

dejavnosti pri bolnikih s čezmerno telesno težo ali debelostjo. V raziskavo SCALE Obesity and Prediabetes so vključili bolnike brez sladkorne bolezni tipa 2, v raziskavo SCALE Diabetes bolnike s sladkorno boleznijo tipa 2, v raziskavo SCALE Maintenance pa bolnike, ki so v obdobju zmanjšane vnosa kalorij izgubili najmanj 5 % telesne teže (Pi-Sunyer 2015, Davies 2015, Wadden 2013).

Povprečna izguba telesne teže je bila v skupini z liraglutidom statistično značilno večja kot v skupini s placebom (8,4 kg v primerjavi z 2,8 kg v raziskavi SCALE Obesity and Prediabetes, 6,4 kg v primerjavi z 2,2 kg v raziskavi SCALE Diabetes in 6,2 % v primerjavi z 0,2 % v raziskavi SCALE Maintenance). Najmanj 5 % telesne teže je izgubilo statistično značilno več bolnikov v skupini z liraglutidom kot v skupini s placebom (63,2 % v primerjavi s 27,1 % v raziskavi SCALE Obesity and Prediabetes, 54,3 % v primerjavi z 21,4 % v raziskavi SCALE Diabetes in 50,5 % v primerjavi z 21,8 % v raziskavi SCALE Maintenance) (Pi-Sunyer 2015, Davies 2015, Wadden 2013).

V raziskavi SCALE Obesity and Prediabetes je bil čas do pojava sladkorne bolezni ob uporabi liraglutida 2,7-krat daljši kot ob uporabi placeba (le Roux 2017).

Najpogostejša neželena dogodka, ki sta se v raziskavi SCALE Debelost and Prediabetes pojavila ob zdravljenju z liraglutidom, sta bila blaga ali zmerna navzea in driska. Resni neželeni dogodki so se pojavili pri 6,2 % bolnikov v skupini z liraglutidom in pri 5,0 % bolnikov v skupini s placebom (Pi-Sunyer 2015).

V raziskavi SCALE Sleep Apnea je zdravljenje z liraglutidom po 32 tednih privedlo do izboljšanja obstruktivne spalne apneje (Blackman 2016).

V raziskavi SCALE je uporaba liraglutida v primerjavi s placebom pri osebah s čezmerno telesno težo ali debelostjo privedla do večjega nadzora glikemije, krvnega tlaka, ravnih lipidov in boljše, z zdravstvenim stanjem povezane kakovosti življenja (Pi-Sunyer 2015, Davies 2015, Wadden 2013, le Roux 2017).

Semaglutid

Semaglutid je humani analog GLP-1, ki omogoča odmerjanje enkrat na teden in se že nekaj let uporablja za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, od leta 2021 pa je odobren tudi za zdravljenje debelosti (FDA 2021, EMA 2022).

Odobritev semaglutida za zdravljenje debelosti temelji na programu kliničnih raziskav, imenovanem STEP (Kushner 2020, Wilding 2021, Davies 2021, Wadden 2021, Rubino 2021). Objavljeni so bili rezultati štirih raziskav iz tega programa, raziskava STEP 5 o dolgoročnem obvladovanju telesne teže pa še poteka (Kushner 2020). V raziskavo STEP 1 so vključili 1.961 odraslih bolnikov s čezmerno telesno težo ali debelostjo brez dokazane sladkorne bolezni tipa 2 (Wilding 2021), medtem ko je raziskava STEP 2 zajela 1.210 odraslih bolnikov s čezmerno telesno težo ali debelostjo in sladkorno boleznijo tipa 2 (Davies 2021). V raziskavi STEP 3 so preučevali učinke semaglutida, dodanega k intenzivni vedenjski terapiji, pri 611 odraslih bolnikih s čezmerno telesno težo ali debelostjo brez sladkorne bolezni tipa 2 (Wadden 2021). V raziskavih STEP 1-3 se je po 68 tednih zdravljenja telesna teža preiskovancev zmanjšala glede na izhodiščne vrednosti povprečno za od 9,7 do 16,8 kg (od 9,6 do 16,0 %) ob uporabi 2,4 mg semaglutida in za 6,9 kg (7,0 %) ob uporabi 1 mg semaglutida v primerjavi z od 2,6 do 6,2 kg (od 2,4 do 5,7 %) ob uporabi placeba (Wilding 2021, Davies 2021, Wadden 2021). V raziskavi STEP 4, katere namen je bil preučiti dolgoročno obvladovanje telesne teže, so 902 preiskovanca s čezmerno telesno težo ali debelostjo brez sladkorne bolezni tipa 2 po 20-tedenskem uvajalnem zdravljenju s semaglutidom še 48 tednov zdravili bodisi z 2,4 mg semaglutida bodisi s placebom. Glede na izhodiščno vrednost se je telesna teža preiskovancev ob zdravljenju z 2,4 mg semaglutida po 20 tednih zmanjšala povprečno za 11,1 kg (10,6 %), po dodatnih 48 tednih pa še za 7,1 kg (7,9 %), pri bolnikih, ki so po 20 tednih prešli na placebo, se je povečala za 6,1 kg (6,9 %) (Rubino 2021). Med

neželenimi dogodki so ob zdravljenju s semaglutidom najpogosteje zabeležili navzeo in drisko, ki sta bili blagi do zmerni in prehodni. Zadnji objavljeni farmakovigilancijski podatki baze FDA (Woronow 2022) kažejo na povečano tveganje za holecistitis. Glavni razlogi za to so hujšanje, zaviranje holecistokinina in zmanjšano praznjenje žolčnika, zato je pri uvedbi te terapevtske skupine potrebna natančna anamneza, svetuje se ustrezna prehrana in dobra klinična presoja. Rezultati kliničnih raziskav kažejo tudi na povečano tveganje za pankreatitis, zato jih bolnikom z večjim tveganjem za akutni pankreatitis odsvetujemo. Vzročne povezave za večje tveganje za rak trebušne slinavke pri zdravljenju z agonisti GLP-1 za zdaj še ni uspelo potrditi. Absolutna kontraindikacija za uporabo zdravila je medularni karcinom ščitnice in pri bolnikih s sindromom multiple endokrine neoplazije tipa 2.

Dokazi iz vseh kliničnih raziskav kažejo, da je hujšanje s semaglutidom učinkovitejše skupaj z nadzorovanim svetovanjem pri hujšanju. Po priporočilih NICE 2022 se zdravljenje s semaglutidom vodi le v specialistični ambulanti za uravnavanje telesne teže in največ dve leti.

Primerjava med zdravili

Učinkovitost vseh zdravil za zdravljenje debelosti je bila ocenjena v randomiziranih nadzorovanih raziskavah, v katerih so bolniki s čezmerno telesno težo ali debelostjo ob spremenjenem življenjskem slogu po naključnostnem izboru prejeli bodisi zdravilo bodisi placebo. Randomizirane nadzorovane raziskave, na katerih je temeljila odobritev trenutno razpoložljivih zdravil za hujšanje, so pokazale razlike v učinkovitosti posameznih zdravil glede na povprečen odstotek izgubljene telesne teže in delež bolnikov, ki so dosegli najmanj petodstotno ali najmanj desetodstotno izgubo telesne teže. Vendar je na podlagi teh parametrov težko primerjati različna zdravila, saj večinoma ni

Tabela 5: Učinkovitost posameznih zdravil za zdravljenje debelosti

Generično ime zdravila	Orlistat		Naltrekson/ bupropion		Liraglutid		Semaglutid	
	360 mg		32 mg/360 mg		3 mg		2,4 mg	
Dnevni odmerek	zdravilo	placebo	zdravilo	placebo	zdravilo	placebo	zdravilo	placebo
Povprečna sprememba telesne teže v populaciji z namenom zdravljenja (%)	-7,94	-4,14	-6,1	-1,3	-8,0	-2,6	od -9,6 do -16,0	od -2,4 do -5,7
Delež bolnikov z izgubo telesne teže za najmanj 5 % v populaciji z namenom zdravljenja (%)	50,5	30,7	48	16	63,2	27,1	od 67,4 do 84,8	od 30,2 do 47,8
Delež bolnikov z izgubo telesne teže za najmanj 10 % v populaciji z namenom zdravljenja (%)	28,6	11,3	25	7	33,1	10,6	od 44,5 do 73,0	od 10,2 do 27,1

večjih kliničnih raziskav, ki bi bile zasnovane za neposredno primerjavo teh zdravil. Izjemi sta randomizirana nadzorovana raziskava, ki je vključevala orlistat in liraglutid v odmerku 3 mg in je po enem letu pokazala večjo izgubo telesne teže v skupini, ki je prejela liraglutid (7,8 %), kot v skupini, ki je prejela orlistat (3,9 %) (Astrup 2012), ter raziskava STEP 8, ki je primerjala učinkovitost semaglutida 2,4 mg in liraglutida 3,0 mg pri odraslih s čezmerno telesno težo ali debelostjo brez sladkorne bolezni. Ta je pokazala, da je bila izguba telesne teže s semaglutidom večja kot z liraglutidom [Rubino 2022]. Neželeni učinki so bili podobni tistim v raziskavi STEP1 za semaglutid in SCALE Obesity and Prediabetes za liraglutid [Rubino 2022].

Zdravila za hujšanje so bila preizkušena v različnih študijskih populacijah, ukrepi za spremembo življenjskega sloga pa so bili v posameznih raziskavah različno intenzivni (Garvey 2016). Opazovana je bila velika interindividualna variabilnost pri učinkovitosti vseh zdravil za hujšanje. Med pomembnimi kliničnimi izzivi ostaja oblikovanje zanesljivih modelov, ki bi pred začetkom zdravljenja napovedali možnosti zmanjšanja telesne teže na individualni ravni. V nekaterih manjših študijah so bili kot potencialni napovedni dejavniki predlagani izhodiščni indeks telesne

mase, sprememba telesne mase po prvem mesecu zdravljenja, pojavnost neželenih učinkov slabosti in bruhanja, zapoznelo praznjenje želodca kmalu po uvedbi zdravljenja, izhodiščna ocena vedenjskih vzorcev prehranjevanja in teka ter nekateri polimorfizmi v receptorju GLP-1 [Jensterle 2022]. Dosledno je z večjo izgubo telesne mase z zdravili za hujšanje povezan ženski spol, z manjšo izgubo telesne mase pa soobstoja sladkorne bolezni (Jensterle 2022).

Dokler ni na voljo zanesljivejših podatkov iz kliničnih raziskav, zasnovanih za neposredno primerjavo med zdravili, lahko učinkovitost zdravil najbolje primerjamo z odštevanjem s placebom dosežene izgube telesne teže. Tabela 5 prikazuje izgubo telesne teže, doseženo v skupini z zdravilom in skupini s placebom, za ključne randomizirane nadzorovane klinične raziskave 3. faze, na podlagi katerih so bila odobrena zdravila za hujšanje. Prikazani so podatki za priporočeni odmerek posameznega zdravila. Največjo izgubo telesne teže po odštetju učinka placeba so zabeležili ob uporabi kombinacije fentermin/topiramata, in sicer za 8 %. Pri kombinaciji naltrekson/bupropion in liraglutida v odmerku 3 mg je bila ta vrednost približno 6 %, pri orlistatu pa od 4 do 4,5 % (Garvey 2016).

Podatki so povzeti iz ključnih kliničnih raziskav o zdravljenju debelosti za vsako posamezno zdravilo. Vsaka raziskava je trajala vsaj eno leto. Prirejeno po Garvey et al. 2016 (Garvey 2016). Podatki za semaglutid so povzeti iz navodila za uporabo zdravila, ki ga je odobrila FDA (Navodilo za uporabo zdravila Wegovy).

V metaanalizi, ki je zajela 28 randomiziranih nadzorovanih raziskav, izvedenih pri odraslih preiskovancih s čezmerno telesno težo ali debelostjo, so bili orlistat, naltrekson/bupropion, fentermin/topiramata in liraglutid povezani z doseganjem vsaj petodstotne izgube telesne teže v primerjavi s placebom v 52 tednih. Fentermin/topiramata in liraglutid sta bila povezana z največjo verjetnostjo za doseganje vsaj petodstotne izgube telesne teže. Vsa zdravila so bila po enem letu povezana s statistično značilno večjo izgubo telesne teže kot placebo – fentermin/topiramata za 8,8 kg, liraglutid za 5,3 kg, naltrekson/bupropion za 5,0 kg in orlistat za 2,6 kg. V primerjavi s placebom sta bila liraglutid (razmerje obetov 2,95) in naltrekson/bupropion (razmerje obetov 2,64) povezana z največjo verjetnostjo za prekinitve zdravljenja zaradi neželenih dogodkov (Khera 2016).

Druga metaanaliza randomiziranih nadzorovanih raziskav je potrdila

Tabela 6: Priporočila za uporabo posameznih zdravil za zdravljenje debelosti ob prisotnosti nekaterih spremljajočih bolezni ali stanj

		Orlistat	Naltrekson/ bupropion	Liraglutid	Semaglutid
Preprečevanje sladkorne bolezni tipa 2		+	Pomanjkanje podatkov.	+	+
Sladkorna bolezen tipa 2		+	+	+	+
Arterijska hipertenzija		+	Potrebna je previdnost.	+	+
Koronarna bolezen		+	Potrebna je previdnost.	Potrebna je previdnost.	Potrebna je previdnost.
Srčna aritmija		+	Potrebna je previdnost.	Potrebna je previdnost.	Potrebna je previdnost.
Srčno popuščanje		Pomanjkanje podatkov.	Pomanjkanje podatkov.	Pomanjkanje podatkov.	Pomanjkanje podatkov.
Kronična ledvična bolezen	blaga (GF 50–79 ml/min)	+	+	+	+
	zmerna (GF 30–49 ml/min)	+	+ (prilagojeni odmerki)	+	+
	huda (GF < 30 ml/min)	Potrebna je previdnost.	Ni priporočljivo.	Potrebna je previdnost.	Ni priporočljivo.
Nefrolitiaz		Ne uporabljati pri oksalatnih kamnih.	+	+	+
Jetрна okvara	blaga do zmerna (Child-Pugh 5–9)	Potrebna je previdnost.	Potrebna je previdnost.	Potrebna je previdnost.	Potrebna je previdnost.
	huda (Child-Pugh > 9)	Ni priporočljivo.	Ni priporočljivo.	Ni priporočljivo.	Ni priporočljivo.
Depresija		+	Potrebna je previdnost.	+	+
Anksioznost		+	+	+	+
Glavkom		+	Ni priporočljivo.	+	*
Konvulzije		+	Ni priporočljivo.	+	+
Pankreatitis		+	+	Ni priporočljivo.	Ni priporočljivo.
Alkoholizem		+	Ni priporočljivo.	Potrebna je previdnost.	Potrebna je previdnost.

GF – glomerulna filtracija; + – prednostna izbira

statistično značilno zmanjšanje telesne teže v primerjavi s placebom za orlistat (za 3,07 kg), fentermin/topiramat (za 9,77 kg), naltrekson/bupropion (za 4,39 kg) in liraglutid (za 5,25 kg) (Singh 2019). Semaglutid kot novejšo zdravilo v omenjeno metaanalizo ni bil vključen.

Nekatera zdravila so priporočena za uporabo v nekaterih kliničnih stanjih na podlagi njihove učinkovitosti, neželenih učinkov, za njih veljavnih opozoril in kontraindikacij, mehanizma delovanja in razpoložljivih podatkov o uporabi zdravila v

navedenih posebnih pogojih (Tabela 6) (Garvey 2016).

Zaključek

Zdravila za hujšanje zapolnjujejo vrzel med nefarmakološkimi ukrepi in bariatrično kirurgijo. Splošnega hierarhičnega algoritma, ki bi razvrstil načine zdravljenja debelosti po prednosti in veljal za vse bolnike, trenutno ni mogoče znanstveno utemeljiti. Potreben je individualiziran pristop. Pri izbiri načina zdravljenja je treba upoštevati razlike v

učinkovitosti, neželenih učinkih, opozorilih in previdnostih ukrepov, pa tudi prisotnost zapletov, povezanih s preveliko telesno težo, in druge podatke o zdravstvenem stanju bolnika. Sodobna in strukturirana obravnava debelosti bi lahko v prihodnosti spremenila obravnavo in izide številnih kroničnih bolezni.

Literatura

- Ailhaud G. Adipose tissue as a secretory organ: from adipogenesis to the metabolic syndrome. *C R Biol.* 2006;329(8):570-7.
- Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring).* 2012;20(2):330-42.
- Apovian CM, Aronne L, Rubino D, Still C, Wyatt H, Burns C, et al. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(5):935-43.
- Astrup A, Carraro R, Finer N, Harper A, Kunesova M, Lean ME, et al. Safety, tolerability and sustained weight loss over 2 years with the once-daily human GLP-1 analog, liraglutide. *Int J Obes (Lond).* 2012;36(6):843-54.
- Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med.* 2010;363(23):2211-9.
- Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, et al. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(8):1310-9.
- Chanoine JP, Hampl S, Jensen C, Boldrin M, Hauptman J. Effect of orlistat on weight and body composition in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005;293(23):2873-83.
- Cignarella A, Busetto L, Vettor R. Pharmacotherapy of obesity: An update. *Pharmacol Res.* 2021;169:105649.
- Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjøth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2015;314(7):687-99.
- Davies M, Færch L, Jeppesen OK, Pakseresht A, Pedersen SD, Perreault L, et al. Semaglutide 2.4 mg once a week in adults with overweight or obesity, and type 2 diabetes (STEP 2): a randomised, double-blind, double-dummy, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2021;397(10278):971-84.
- Drew BS, Dixon AF, Dixon JB. Obesity management: update on orlistat. *Vasc Health Risk Manag.* 2007;3(6):817-21.
- Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obes Facts.* 2019;12(1):40-66.
- Farooqi S, O'Rahilly S. Genetics of obesity in humans. *Endocr Rev.* 2006;27(7):710-18.
- Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard body mass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2013;309(1):71-82.
- Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, Brychta R, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after „The Biggest Loser“ competition. *Obesity (Silver Spring).* 2016;24(8):1612-9.
- Frühbeck G, Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Maislos M, Oppert JM. Obesity: the gateway to ill health - an EASO position statement on a rising public health, clinical and scientific challenge in Europe. *Obes Facts.* 2013;6(2):117-20.
- Frühbeck G, Sbraccia P, Nisoli E, Woodward E, Yumuk V, Farpour-Lambert NJ, et al. 2015 Milan Declaration: A Call to Action on Obesity - an EASO Position Statement on the Occasion of the 2015 EXPO. *Obes Facts.* 2016;9(4):296-8.
- Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. AMERICAN ASSOCIATION OF CLINICAL ENDOCRINOLOGISTS AND AMERICAN COLLEGE OF ENDOCRINOLOGY COMPREHENSIVE CLINICAL PRACTICE GUIDELINES FOR MEDICAL CARE OF PATIENTS WITH OBESITY. *Endocr Pract.* 2016;22 Suppl 3:1-203.
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, Mudaliar S, Guttadauria M, Erickson J, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376(9741):595-605.
- Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013;36(12):4022-9.
- Jensterle M, Rizzo M, Haluzik M, Janež A. Efficacy of GLP-1 RA Approved for Weight Management in Patients With or Without Diabetes: A Narrative Review. *Adv Ther.* 2022;39(6):2452-2467.
- Khera R, Murad MH, Chandar AK, Dulai PS, Wang Z, Prokop LJ, et al. Association of Pharmacological Treatments for Obesity With Weight Loss and Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 2016;315(22):2424-34.

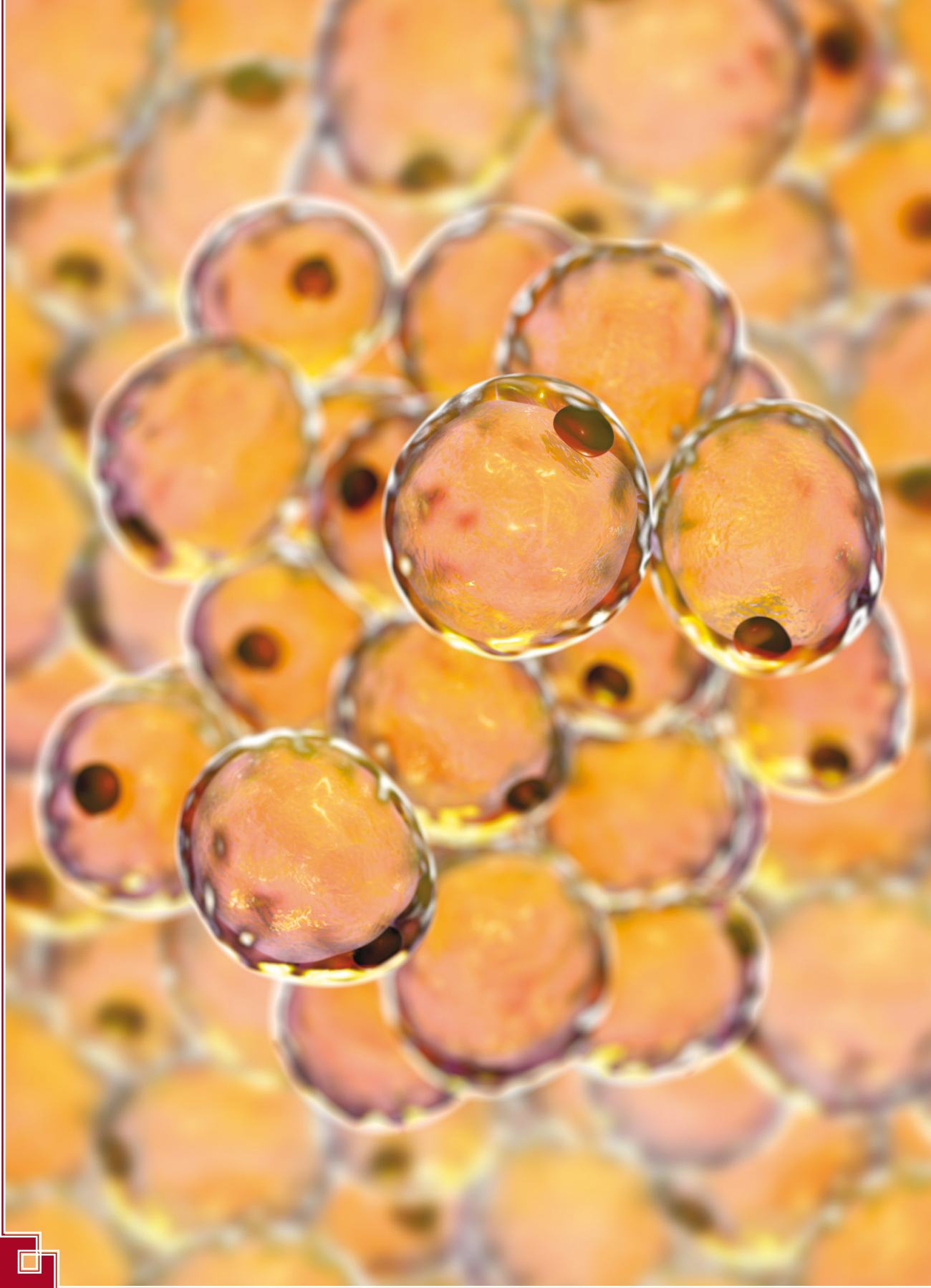
- Kushner RF, Calanna S, Davies M, Dicker D, Garvey WT, Goldman B, et al. Semaglutide 2.4 mg for the Treatment of Obesity: Key Elements of the STEP Trials 1 to 5. *Obesity (Silver Spring)*. 2020;28(6):1050-61.
- Kyrou I, Chrousos GP, Tsigos C. Stress, visceral obesity, and metabolic complications. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1083:77-110.
- le Roux CW, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Lau DCW, Van Gaal L, et al. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet*. 2017;389(10077):1399-409.
- Navodilo za uporabo zdravila Wegovy (semaglutid). U.S. Food and Drug Administration, junij 2021.
- NICE priporočila 2022: <https://www.nice.org.uk/news/article/nice-recommends-new-drug-for-people-living-with-obesity>
- Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, Greenway F, Halpern A, Krempf M, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11-22.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila alli; 24. 8. 2020.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo zdravila Mysimba; 21. 1. 2021.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo zdravila Saxenda; 2. 6. 2021.
- Povzetek glavnih značilnosti zdravila in navodilo za uporabo zdravila Xenical; 7. 5. 2020.
- Prospective Studies Collaboration, Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, Clarke R, Emberson J, et al. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet*. 2009;373(9669):1083-96.
- Rubino D, Abrahamsson N, Davies M, Hesse D, Greenway FL, Jensen C, et al. Effect of Continued Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Placebo on Weight Loss Maintenance in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 4 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414-25.
- Rubino DM, Greenway FL, Khalid U, et al; STEP 8 Investigators. Effect of Weekly Subcutaneous Semaglutide vs Daily Liraglutide on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity Without Diabetes: The STEP 8 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2022; 327:138-150.
- Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020;13(1):53-64.
- Son JW, Kim S. Comprehensive Review of Current and Upcoming Anti-Obesity Drugs. *Diabetes Metab J*. 2020;44(6):802-18.
- Sumithran P, Prendergast LA, Delbridge E, Purcell K, Shulkes A, Kriketos A, et al. Long-term persistence of hormonal adaptations to weight loss. *N Engl J Med*. 2011;365(17):1597-604.
- Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol*. 2006;6(10):772-83.
- Toplak H, Ziegler O, Keller U, Hamann A, Godin C, Wittert G, et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet: early response to treatment predicts weight maintenance. *Diabetes Obes Metab*. 2005;7(6):699-708.
- Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes Care*. 2004;27(1):155-61.
- Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Mathus-Vliegen E, Micic D, et al. Criteria for EASO-collaborating centres for obesity management. *Obes Facts*. 2011;4(4):329-33.
- United States Food and Drug Administration. FDA NEWS RELEASE. FDA Approves New Drug Treatment for Chronic Weight Management, First Since 2014. Dostopno na <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-treatment-chronic-weight-management-first-2014> [6. 9. 2021].
- Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, Hill JO, Klein S, O'Neil PM, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: the COR-BMOD trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):110-20.
- Wadden TA, Webb VL, Moran CH, Bailer BA. Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation*. 2012;125(9):1157-70.
- Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(11):1443-51.
- Wadden TA, Bailey TS, Billings LK, Davies M, Frias JP, Koroleva A, et al. Effect of Subcutaneous Semaglutide vs Placebo as an Adjunct to Intensive Behavioral Therapy on Body Weight in Adults With Overweight or Obesity: The STEP 3 Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403-13.
- Wilding JPH, Batterham RL, Calanna S, Davies M, Van Gaal LF, Lingvay I, et al. Once-Weekly Semaglutide in Adults with Overweight or Obesity. *N Engl J Med*. 2021;384(11):989-1002.

Woronow D, Chamerlain C, Niak A, Avigan M, Houstoun M, Kortepeter C. Acute Cholecystitis Associated With the Use of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists Reported to the US Food and Drug Administration JAMA Intern Med 2022 Aug 29. doi: 10.1001/jamainternmed.2022.3810. Online ahead of print

Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European Guidelines for Obesity Management in Adults. Obes Facts. 2015;8(6):402-24.

Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2019. Ljubljana: Nacionalni inštitut za javno zdravje; 2021. Dostopno na <https://www.nijz.si/sl/publikacije/zdravstveni-statisticni-letopis-2019> [28. 6. 2021].





Avtorji

Andrej Janež, Metka Epšek, Jasna Klen, Gregor Kunst, Dorijan Marušič,
Danica Rotar Pavlič, Aleša Rakar, Tina Sentočnik, Katarina Zihlerl,
Mojca Jensterle Sever