MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 58 SUPPLEMENT 1 FEBRUAR 2019



# MITI IN RESNICE O DIETAH

**3** Sredozemska (mediteranska) prehrana – *Zlatko Fras, Tajda Košir Božič*

**9** Uravnotežena vegetarijanska prehrana pri odraslih – *Neža Sofija Pristov, Tajda Košir Božič*

**17** Brezglutenska dieta – kdaj je izogibanje glutenu smiselno? – *Tajda Košir Božič, Nika Juriševič, Nada Rotovnik Kozjek*

**23** Postenje – oblika alternativne prehrane? – *Marko Kugonič, Nada Rotovnik Kozjek*

**33** Farmakološko zdravljenje debelosti – *Domen Vozel, Bojana Uršič, Metoda Lipnik-Štangelj*

**43** Kirurško zdravljenje debelosti – *Jurij Aleš Košir*

**49** Učinek jo-jo: vzroki in posledice – *Eda Vidmar, Milena Kovač Blaž*

**MEDICINSKI RAZGLEDI**
Letnik 58, Supplement 1,
Februar 2019

**MITI IN RESNICE O DIETAH**
Zbornik prispevkov

**UREDNIŠKA EKIPA**
Nina Kobal, Vanesa Koračin,
Maša Majcen

---

**UREDNIŠTVO**
Društvo Medicinski razgledi
Korytkova ulica 2
1000 Ljubljana
Slovenija

**T** (01) 524 23 56 **F** (01) 543 70 11
**E** info@medrazgl.si
**S** www.medrazgl.si

**POR: 02014-0050652588**

---

**GLAVNA UREDNICA**
Tjaša Gortnar

**ODGOVORNI UREDNIK**
Anžej Hladnik

**TEHNIČNI UREDNIKI**
Maša Majcen, Samo Roškar,
Gašper Tonin

**UREDNIŠKI ODBOR**
Nina Kobal, Vanesa Koračin, Katja Kores, Ana Karin Kozjek, Nik Krajnc, Irena Krapež, Anita Meglič, Jure Puc, Lana Vodnik, Nika Vrabič, Nika Žagar, Sandra Žunič

**LEKTORJI**
Mateja Hočevar Gregorič,
Lucija Skarlovnik, Lučka Zorko

---

**PRELOM**
SYNCOMP d. o. o.

**TISK**
Nonparel d. o. o.

**FOTOGRAFIJA NA NASLOVNICI**
Špela Krašovec

**ZBORNIK ABSTRAHIRAJO IN/ALI INDEKSIRAJO**
Biological Abstracts, Biomedicina Slovenica, Bowker International, Chemical Abstracts, Nutritional Abstracts

---

**COPYRIGHT © MEDICINSKI RAZGLEDI 2019**
Vse pravice pridržane. Razmnoževanje ali razširjanje posameznih delov ali celotne publikacije s katerim koli sredstvom brez pisnega privoljenja založbe je prepovedano.

MEDICINSKI RAZGLEDI

LETNIK 58 SUPPLEMENT 1 FEBRUAR 2019

# MITI IN RESNICE O DIETAH

**3** Sredozemska (mediteranska) prehrana – *Zlatko Fras, Tajda Košir Božič*

**9** Uravnotežena vegetarijanska prehrana pri odraslih – *Neža Sofija Pristov, Tajda Košir Božič*

**17** Brezglutenska dieta – kdaj je izogibanje glutenu smiselno? – *Tajda Košir Božič, Nika Juriševič, Nada Rotovnik Kozjek*

**23** Postenje – oblika alternativne prehrane? – *Marko Kugonič, Nada Rotovnik Kozjek*

**33** Farmakološko zdravljenje debelosti – *Domen Vozel, Bojana Uršič, Metoda Lipnik-Štangelj*

**43** Kirurško zdravljenje debelosti – *Jurij Aleš Košir*

**49** Učinek jo-jo: vzroki in posledice – *Eda Vidmar, Milena Kovač Blaž*

Zlatko Fras[1], Tajda Košir Božič[2]

# Sredozemska (mediteranska) prehrana

## *The Mediterranean Diet*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: sredozemska prehrana, bolezni srca in ožilja, nenasičene maščobne kisline, preventiva

Eden izmed najbolj raziskanih načinov prehranjevanja, ki imajo vpliv na zdravje srca in ožilja, je sredozemska prehrana. Bogata je z ribami, nenasičenimi maščobnimi kislinami, sadjem, zelenjavo, vlakninami in zmernim vnosom alkohola. Sredozemska prehrana dokazano zmanjša tveganje za razvoj bolezni srca in ožilja, različnih rakov, sladkorne bolezni tipa 2 in mnogih drugih bolezenskih stanj. Prehranski vzorec ne pomeni le okusne hrane, zmernega pitja in nasploh prijetnega življenjskega sloga, temveč tudi realistično in vzdržno možnost zniževanja maščobne mase telesa in dolgoročnega vzdrževanja zdrave sestave telesne mase.

## ABSTRACT

KEY WORDS: Mediterranean diet, cardiovascular disease, unsaturated fatty acid, prevention

One of the best-studied diets for cardiovascular health is the Mediterranean diet. This consists of fish, unsaturated fats, fruits, vegetables, whole grains, and moderate alcohol consumption. This diet has been shown to reduce burden or prevent development of cardiovascular disease, different types of cancer, type 2 diabetes and many other clinical conditions. It also offers a very realistic way of living a healthy lifestyle, regulating body mass and maintaining a healthy body composition.


[1] Prof. dr. Zlatko Fras, dr. med., Klinični oddelek za žilne bolezni, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana

[2] Tajda Košir Božič, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; bozic.tayda@gmail.com

## UVOD

Tradicija sredozemskega načina prehranjevanja velja za eno najbolj zdravih, ki jih pozna človeštvo. Izhaja iz zgodovinskih prehranskih ter socialnih vzorcev geografskih regij južne Italije, Grčije, Turčije in Španije, kjer so z gojenjem oljk pričeli že okoli 3.000 let pr. n. št. Po dostopnih podatkih je oljčno olje njena najpomembnejša sestavina. Raziskave nakazujejo, da ima ob rednem uživanju pozitiven vpliv na zdravje. Prispeva k znatnemu zmanjšanju srčno-žilne ogroženosti in (pre)zgodnje umrljivosti, manjši splošni smrtnosti in ogroženosti za rakaste, nevrodegenerativne in druge kronične bolezni *(1)*.

Četudi je sredozemska prehrana obstajala že davno pred pričetkom poglobljenega znanstvenega proučevanja, se je pričela po svetu mahoma širiti šele, ko so v 90. letih prejšnjega stoletja s strokovnim soglasjem dokončno potrdili znanstvene izsledke o njeni vlogi pri izboljševanju zdravja in spopadanju z velikim družbenim bremenom kroničnih bolezni, ki temeljijo na vnetju. Prehranski vzorec ne pomeni le okusne hrane, zmernega pitja in nasploh prijetnega življenjskega sloga, temveč tudi realistično in vzdržno možnost naravnega zmanjševanja maščobne mase in dolgoročnega vzdrževanja zdrave telesne sestave *(2)*. Dejstvo je, da večina ljudi, ki živijo okrog Sredozemskega morja, že tisočletja v prehrani z veliko vlaknin v sadju in zelenjavi, kakovostnimi maščobami in beljakovinami, ter občasno tudi s kozarcem lokalno pridelanega vina za zaključek obroka praviloma tudi zares uživa. Kaže pa tudi, da ni vse le v uporabljenih živilih in iz njih pripravljeni hrani oz. v vzorcu prehranjevanja – v resnici gre kar za sredozemski način življenja *(1)*.

Temelj pozitivnih zdravstvenih učinkov sredozemske prehrane (diete) je v obilni zastopanosti rastlinskih živil in zdravih maščob, ki imajo protivnetne učinke. Strokovnjaki menijo, da bi se bilo mogoče v kombinaciji z redno telesno dejavnostjo in nekajenjem ob izbiri živil v skladu s tradicionalno sredozemsko prehrano izogniti preko 80 % koronarne bolezni, 70 % možganskih kapi in 90 % sladkorne bolezni tipa 2 *(1–3)*. Ob vsem navedenem pomeni izbira dejavnikov zdravega življenjskega sloga tudi priložnost, da ljudje ob jedi uživajo, so srečnejši in bolj zadovoljni.

## NAČIN PREHRANJEVANJA

Sredozemska prehrana vsebuje manj nasičenih, v celoti pa večjo količino maščob, kot jih sicer običajno priporočamo za ohranjanje in krepitev srčno-žilnega zdravja. V grobem je sestavljena iz 40 % (sestavljenih) ogljikovih hidratov, 30–40 % (zdravih) maščob in 20–30 % (kakovostnih) beljakovinskih živil *(1, 4)*. Vsebnost enostavnih sladkorjev je omejena, prisotni so le v sadju, vinu in občasno v lokalno pripravljenih sladicah. Ljudje pijejo predvsem veliko sveže vode, pretežno med obroki in po njih pa občasno tudi omejeno količino rdečega vina. Tako uravnotežena sestava je v veliki meri blizu idealne za (nestresno) vzdrževanje telesne mase in sočasen nadzor lakote, predstavlja pa tudi ustrezen način za vzdrževanje hormonske homeostaze v telesu.

V priporočilih v zvezi s sredozemskim prehranskim vzorcem oz. dieto poudarjajo naslednjih deset elementov *(4)*:

- Uživanje prvenstveno rastlinske hrane, npr. svežega sadja in zelenjave (zlasti listnate (npr. špinače), zelenjave z malo škroba (npr. jajčevcev, cvetače, artičok, paradižnika, ohrovta in koromača), polnozrnatih žit, fižola in drugih stročnic (npr. leče in čičerike za pripravo humusa) ter oreščkov in semen (npr. mandljev in sezamovih semen).
- Uživanje več zdravih maščob, v prvi vrsti oljčno ali repično olje, s čemer bi veljalo nadomestiti maslo in hidrogenirane maščobe.
- Uporaba zelišč in začimb namesto soli za vpliv na okus (npr. origano, rožmarin in peteršilj).

- Uživanje sveže ujetih (zlasti divjih) rib vsaj dvakrat tedensko.
- Zmerno uživanje (zdrave, prvenstveno pašno vzrejene) perutnine, jajc, sira, kozjega mleka in s probiotiki bogatega kefirja ali jogurta.
- Omejitev uživanja rdečega mesa na le nekajkrat mesečno (oz. največ enkrat tedensko).
- Pitje pretežno sveže vode, v zmernih količinah pa tudi kave in čajev.
- Pitje zmernih količin rdečega vina; količina naj bo omejena na največ dva kozarca dnevno (20 g alkohola) za moške in na en kozarec dnevno (10 g alkohola) za ženske (neobvezno).
- Uživanje obrokov z družino in prijatelji.
- Zadostna telesna dejavnost.

Poudariti velja, da ob spoštovanju naštetih priporočil v splošnem ne potrebujemo nobenih prehranskih dodatkov. Sredozemska prehrana prvenstveno ne omejuje uživanja maščob, poudarja pa njihovo pametno izbiro. Nasprotuje nasičenim in hidrogeniranim (trans-) maščobam, ki znatno prispevajo k bolezni srca in ožilja. Kot prvenstveni vir so priporočene olive in oljčno olje, ki ga uporabljamo za kuhanje, pečenje in prelive za solate ter zelenjavo. Vsebuje obilo mono- in polinenasičenih maščobnih kislin, najpomembnejši sta oleinska in α-linolenska kislina (ena od vrst Ω-3-maščobnih kislin). Pomembno se je zavedati, da pomembne količine zaščitnih rastlinskih sestavin, ki imajo antioksidativne učinke, vsebujejo predvsem ekstradeviška oz. deviška oljčna olja – torej najmanj s predelavo spremenjene oblike *(5)*.

Oljčno olje najdemo v sredozemski prehrani v skoraj vsakem obroku. Mehanizme možnih pozitivnih zdravstvenih učinkov oleinske kisline (zlasti v primerjavi s številnimi drugimi prečiščenimi rastlinskimi olji, trans-nasičenimi in hidrogeniranimi maščobami) še vedno intenzivno raziskujejo. Vsebuje tudi obilo fenolov, močnih antioksidantov, ki so sposobni zaviranja vnetja in zmanjševanja škodljivega delovanja prostih radikalov. Ob znanem dejstvu, da je uživanje oljčnega olja povezano z manjšo splošno umrljivostjo in manjšo srčno-žilno obolevnostjo, je zanimivo, da po drugi strani mononenasičene maščobne kisline mešanega živalskega in rastlinskega izvora pomembnih tovrstnih učinkov niso izkazale. Raziskave so potrdile, da je mogoče s prehrano z visoko vsebnostjo mononenasičenih maščobnih kislin znižati trigliceride in holesterol v lipoproteinu majhne gostote ter zvišati holesterol v lipoproteinu velike gostote v večji meri, kot z uživanjem prehrane z visoko vsebnostjo ogljikovih hidratov iz žit *(6)*.

Ponovno velja poudariti, da je pomembno, na kakšen način je oljčno olje pridobljeno, saj je mogoče že z neprimernim obiranjem oliv, še zlasti pa med pridelavo olja, uničiti številne pomembne sestavine. Najpomembneje je, da je olje pridobljeno po postopku, ki upravičuje oznako ekstradeviško, idealno pa je pridobljeno s hladnim stiskanjem. Oljčno olje je edinstveno tudi po tem, da ga je mogoče pretežno uživati nepredelanega, v surovi obliki.

Znanstveno je podprto, da je mogoče z dnevnim zaužitjem okoli dveh jedilnih žlic (23 g) oljčnega olja znatno zmanjšati ogroženost s koronarno boleznijo, je pa potrebno na račun maščob iz oljčnega olja za isto količino zmanjšati dnevni vnos nasičenih maščob oz. ne povečati celokupnega dnevnega kaloričnega vnosa. V Sredozemlju sicer odrasli v povprečju dnevno zaužijejo tri do štiri jedilne žlice oljčnega olja, kar je tudi s strani zdravnikov priporočena količina, zlasti srčnim bolnikom *(5, 6)*.

Sredozemska prehrana tipično vključuje zmerne količine vina, kar pomeni ne več kot 100 ml vina dnevno za ženske (oz. moške po 65. letu starosti) in ne več kot 200 ml vina dnevno za moške, mlajše od 55 let. Nekatere ugodne učinke pitja zmernih količin alkohola, zlasti na zmanjševanje pojavnosti

bolezni srca in ožilja, so potrdili v različnih raziskavah. Učinki alkohola na zdravje so vir obsežnih raziskav in razprav že dolga leta. Zaradi dobro znanih, prevladujočih neželenih učinkov in posledic prekomernega pitja pa smo številni zdravniki zelo zadržani do tega, da bi uživanje alkohola spodbujali *(1)*.

## UČINKI SREDOZEMSKE PREHRANE NA ZDRAVJE IN BOLEZEN

Prehrana z veliko sveže rastlinske hrane in zdravih maščob predstavlja neke vrste dobitno kombinacijo za doseganje daljše življenjske dobe. V raziskavi iz Lyona so v skupini preiskovancev, ki so utrpeli srčni infarkt, zatem pa so jim svetovali uživanje sredozemske prehrane, po štirih letih ugotavljali za 70 % manj ponovnih srčno-žilnih dogodkov in 45 % manj smrti iz kateregakoli razloga v primerjavi s tistimi, ki so prejeli priporočilo za klasično prehrano z malo nasičenimi maščobami *(7)*.

### Bolezni srca in ožilja

Upoštevanje priporočil tradicionalne sredozemske prehrane je povezano z znatnim zmanjšanjem celokupne in srčno-žilne umrljivosti ter obolevnosti. Sistematični pregled številnih raziskav je potrdil, da je za obvladovanje izraženosti srčno-žilnih dejavnikov tveganja (predvsem hiperholesterolemije in povišanega krvnega tlaka) sredozemska prehrana učinkovitejša od prehrane z nizko vsebnostjo maščob. Pomemben zaščitni učinek prehrane z visoko vsebnostjo oleinske in α-linolenske maščobne kisline iz oljčnega olja se kaže v zmanjšanju tveganja za srčno smrt za 30 %, za nenadno srčno smrt pa celo za 45 % *(1–3)*.

V metaanalizi so primerjali učinke sredozemske, veganske, vegetarijanske prehrane z nizkim glikemičnim indeksom, prehrane z nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov, prehrane z visoko vsebnostjo vlaknin ter prehrane z visoko vsebnostjo beljakovin s kontrolnimi načini prehranjevanja. Ugotovili so, da so sredozemska, prehrana z nizko vsebnostjo ogljikovih hidratov, prehrana z nizkim glikemičnim indeksom in prehrana z visoko vsebnostjo beljakovin učinkovite v izboljševanju označevalcev ogroženosti za bolezni srca in ožilja ter sladkorno bolezen, medtem ko so dokazi o pozitivnem učinku vegetarijanske prehrane na nadzor glikemije in ravni krvnih maščob omejeni ter niso povezani z zmanjšanjem telesne mase *(3)*.

### Sladkorna bolezen

Obsežne metaanalize so dokazale povezanost med spoštovanjem načel sredozemskega načina prehranjevanja in manjšo ogroženostjo za sladkorno bolezen tipa 2. Učinkovitost tako uravnotežene prehrane je povezana z boljšim uravnavanjem ravni krvnega sladkorja in zmanjševanjem ravni inzulina, kar omogoča učinkovitejše izgorevanje maščob in zagotavljanje večje količine energije. Prehrana z malo sladkorjev in veliko sveže zelenjave velja za naravno zdravilo za sladkorno bolezen, saj deluje protivnetno, kar je pomembno tudi v stanju presnovnega sindroma. V sredozemskih državah je zaradi redne telesne dejavnosti ljudi in siceršnje nizke vsebnosti enostavnih sladkorjev v prehrani inzulinska rezistenca redkejša, četudi prehrana (vsaj na nekaterih področjih in v celoti vzeto) vsebuje kar znatne količine ogljikovih hidratov (pretežno v obliki testenin in kruha). Sredozemski način prehranjevanja tudi preprečuje velika nihanja koncentracij krvnega sladkorja *(8)*.

Večina prebivalcev Sredozemlja pojé uravnotežen zajtrk, običajno najkasneje znotraj razmaka dveh ur po tem, ko se zbudijo. To pomeni, da pričnejo dan z uravnoteženjem ravni krvnega sladkorja, ko so le-te najnižje. Zatem tipično zaužijejo tri dnevne obroke, ki so zaradi visoke vsebnosti vlaknin in zdravih maščob tudi nasitni. Za količinsko največji obrok večina izbere sredino

dneva, kar pomeni, da z aktivnostjo, ki sledi, zaužito energijo v veliki meri tudi porabijo. Opisan ritem dnevnih obrokov se znatno razlikuje od tistega, ki smo mu priča v mnogih državah razvitega sveta zahodne poloble, kjer jih veliko zajtrk preskoči, čez dan zaužije več z ogljikovimi hidrati (in enostavnimi sladkorji) bogatih prigrizkov, največ pa poje zvečer, ko so neaktivni *(1, 8)*.

### Rak

Metaanaliza večjega števila raziskav je pokazala, da dosledno upoštevanje priporočil sredozemske prehrane za vsaj okoli 5 % zmanjša smrtnost zaradi raka, tudi to pa naj bi bilo prvenstveno posledica rednega uživanja oljčnega olja. Možni biološki mehanizmi preprečevanja raka so povezani z ugodnim učinkom ustreznega razmerja esencialnih Ω-6- in Ω-3-maščobnih kislin, pa tudi z velikimi količinami vlaknin, antioksidantov in polifenolov v sadju, zelenjavi, oljčnem olju in vinu. Rastlinska hrana, še posebej sadje in zelenjava, je tisti temelj sredozemske prehrane, ki ovira nastanek in razvoj rakavih sprememb na več načinov: z antioksidativnim delovanjem, zmanjševanjem vnetja, zaviranjem tumorske rasti ter boljšim urejanjem ravni krvnega sladkorja in bolj zdrave telesne mase *(9)*.

### Nevrološke bolezni

Sredozemska prehrana je povezana z boljšim potekom Parkinsonove bolezni, ohranjanjem spominskih sposobnosti, zaviranjem kognitivnega upada ter predstavlja pomemben korak v smeri »naravnega« zdravljenja demence in Alzheimerjeve bolezni. Manjša je tudi ogroženost za napredovanje od blagih kognitivnih motenj do dokončno izražene oblike demence. Nedavno opravljen sistematičen pregled izsledkov znanstvenih raziskav je potrdil povezanost upoštevanja priporočil sredozemske prehrane in boljših kognitivnih sposobnosti, pozitiven učinek naj bi bil poleg protivnetnih učinkov zelenjave in sadja tudi v tem primeru posledica rednega uživanja bolj zdravih maščob v oljčnem olju in oreščkih. Vse našteto namreč zmanjšuje škodljive učinke na možgane zaradi izpostavljenosti toksičnemu delovanju prostih radikalov, vnetje povzročajočim posledicam slabe prehrane ali prehranskim alergenom. Z boljšim kognitivnim delovanjem, pomnjenjem in blažjimi motnjami razpoloženja je povezano tudi pozitivno delovanje v sredozemski prehrani prisotnih probiotičnih sestavin (jogurta in kefirja) na zdrava prebavila *(10)*.

## ENOSTAVNEJŠE IN BOLJ ZDRAVO URAVNAVANJE TELESNE MASE

Zdi se, da je lahko sredozemska prehrana (ob upoštevanju ustreznega kaloričnega vnosa) primeren način za uravnavo telesne mase brez lakote in dolgotrajno, tudi doživljenjsko ohranjanje primerne telesne mase. Takšno prehrano je namreč mogoče vzdrževati dalj časa, saj deluje pri uravnavanju zdrave telesne mase na dokaj naraven in najmanj stresen način, brez stradanja ter bistvenega odrekanja živilom. Prehrana je namreč osredotočena na uživanje zdravih maščob ob sočasnem omejevanju vnosa ogljikovih hidratov in večjem vnosu visoko kakovostnih beljakovin. Obstaja veliko možnosti, da si prehrano prilagodimo glede na osebna nagnjenja, zlasti v zvezi z uživanjem bodisi manj ogljikovih hidratov, beljakovin ali pa kombinacije obojega. V kolikor so posamezniku npr. beljakovine ljubše od stročnic in žit, ima možnost izgubljanja maščobne mase na zdrav način brez občutka pomanjkanja z uživanjem večjih količin morske hrane in kakovostnih mlečnih izdelkov. Na ta način sočasno uživa druga koristna hranila, kot so npr. Ω-3-maščobne kisline in probiotiki. Oboje, pa tudi meso na naraven način rejenih živali, vsebuje zdrave maščobne kisline, ki jih telo potrebuje, daje občutek sitosti, pomaga pri uravnavanju telesne mase in krvnega sladkorja ter izboljšuje počutje in raven energije *(1)*.

## ZAKLJUČEK

Prehranjevanje po priporočilih sredozemske prehrane je dokazano najučinkovitejši način prehranjevanja za preventivo pred boleznimi srca in ožilja, obvladovanje izraženosti srčno-žilnih dejavnikov tveganja (predvsem hiperholesterolemije in povišanega krvnega tlaka) in kroničnih bolezni. Pozitivni zdravstveni učinki sredozemske prehrane so posledica obilne zastopanosti rastlinskih živil in zdravih maščob, ki imajo protivnetne učinke. Sredozemska prehrana v kombinaciji z redno telesno aktivnostjo nudi možnost naravnejšega zmanjševanja maščobne mase in dolgoročnega vzdrževanja zdrave telesne sestave *(1)*.

## LITERATURA


1. De Lorgeril M, Salen P, Martin, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complication safter myocardial infarction: final report of the Lyon Diet Heart Study. Circulation. 1999; 99 (6): 779–85.
2. Estruch R, Ros E, Salas-Salvadó J, et al. Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet. N Engl J Med. 2013; 368 (14): 1279–90.
3. de Lorgeril M, Renaud S, Mamelle N, et al. Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in secondary prevention of coronary heart disease. Lancet. 1994; 343 (8911): 1454–9.
4. Serra-Majem L, Roman B, Estruch R. Scientific evidence of interventions using the Mediterranean diet: a systematic review. Nutr Rev. 2006; 64 (2 Pt 2): S27–47.
5. Jakobsen MU, O'Reilly EJ, Heitmann BL, et al. Major types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a pooled analysis of 11 cohort studies. Am J Clin Nutr. 2009; 89 (5): 1425–32.
6. Covas MI, Nyyssönen K, Poulsen HE, et al. The effect of polyphenols in olive oil on heart disease risk factors: a randomized trial. Ann Intern Med. 2006; 145 (5): 333–41.
7. Kris-Etherton P, Eckel RH, Howard BV, et al. AHA Science Advisory: Lyon Diet Heart Study. Benefits of a Mediterranean-style, National Cholesterol Education Program/American Heart Association Step I dietary pattern on cardiovascular disease. Circulation. 2001; 103 (13): 1823–5.
8. Barclay AW, Petocz P, McMillan-Price J, et al. Glycemic index, glycemic load, and chronic disease risk–a meta-analysis of observational studies. Am J Clin Nutr. 2008; 87 (3): 627–37.
9. Haas P, Machado MJ, Anton AA, et al. Effectiveness of whole grain consumption in the prevention of colorectal cancer: meta-analysis of cohort studies. Int J Food Sci Nutr. 2009; 60 Suppl 6: 1–13.
10. Gardener S, Gu Y, Rainey-Smith SR, et al. Adherence to a Mediterranean diet and Alzheimer's disease risk in an Australian population. Transl Psychiatry. 2012; 2 (10): e164.

Neža Sofija Pristov[1], Tajda Košir Božič[2]

# Uravnotežena vegetarijanska prehrana pri odraslih

## *Balanced Vegetarian Diet in Adults*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: vegetarijanstvo, kronične bolezni, anemija, beljakovinsko pomanjkanje

Vegetarijanstvo je v sodobni družbi vse pogostejši način prehranjevanja. Posamezniki se zanj odločajo zaradi različnih razlogov – ekoloških, ekonomskih, verskih, zdravstvenih in etičnih prepričanj. Uravnotežena vegetarijanska prehrana zdravju lahko koristi, izboljša presnovo maščob, zmanjša verjetnost za razvoj povišanega krvnega tlaka, bolezni srca in ožilja, nastanek kapi, presnovnega sindroma in ateroskleroze. Po drugi strani neuravnotežena vegetarijanska dieta lahko vodi do hiperhomocisteinemije, pomanjkanja beljakovin in nekaterih mikrohranil ter anemije. Dodatno težavo lahko predstavlja tudi prilagajanje vegetarijanskega načina prehranjevanja presnovnim zahtevam intenzivnejše telesne vadbe.

## ABSTRACT

KEY WORDS: vegetarian diet, chronic diseases, anemia, protein deficiency

Vegetarianism is nowadays rising in popularity among the general population. Individuals are adopting the diet for various reasons, such as ecological, economic, religious, health and ethical beliefs. The vegetarian diet, when properly regulated with balanced nutrition, is not dangerous for health. It helps to improve the plasma lipid profile and decreases the incidence of high arterial blood pressure, cardiovascular disease, stroke, metabolic syndrome, and arteriosclerosis. On the other hand, a poorly balanced vegetarian diet can lead to hyperhomocysteinaemia, protein and some micronutrients deficiency, and anemia. The increased metabolic demands of physical activity can be additional challenge for vegetarians.


[1] Neža Sofija Pristov, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; nezka.pristov@gmail.com

[2] Tajda Košir Božič, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana

## UVOD

Število ljudi, ki v svojo dieto ne vključujejo mesa, rib, mlečnih izdelkov ali jajc, je vsako leto večje. Vegetarijansko se prehranjuje 2–5 % Evropejcev *(1)*. Vegetarijanci se med seboj razlikujejo glede na to, katera živila uživajo. Poznamo stroge vegetarijance – vegane, presnojedce in frutarijance, ki striktno ne uživajo živil živalskega izvora. Manj strogi pri izbiri živil so lakto-ovo-vegetarijanci in lakto-vegetarijanci, ki uživajo vsaj nekatere od mlečnih izdelkov in jajca (tabela 1) *(2)*. Prehrana vegetarijancev temelji na živilih rastlinskega izvora, kot so žita, stročnice, gomoljnice, sadje, zelenjava, oreščki in gobe. Vsa našteta živila vsebujejo veliko zdravju ugodnih hranil: vlaknine, antioksidante, Ω-3-maščobne kisline in malo holesterola *(3)*.

## UGODNI VPLIVI VEGETARIJANSTVA NA TELESNO ZDRAVJE

Primerno uravnotežena vegetarijanska prehrana predstavlja zdrav način prehranjevanja in deluje preventivno pri določenih boleznih, kot so ishemična bolezen srca, sladkorna bolezen tipa 2, povišan krvni tlak in debelost *(3)*. Prav tako je vegetarijanski način prehranjevanja povezan z manjšo okoljsko škodo *(4)*. Za pridelavo vegetarijanske prehrane se porabi veliko manj vode, pesticidov in gnojil, kar pomembno zmanjša obremenjenost okolja *(5)*.

Posamezniki, ki uživajo uravnoteženo vegetarijansko prehrano, imajo dokazano nižji indeks telesne mase (ITM) v primerjavi z ljudmi, ki uživajo meso. Razlika je v povprečju 1–2 $kg/m^2$, prevalenca prekomerne telesne mase je med vsejedci 40 % in med vegetarijanci 25 % *(6)*. Raziskave dokazujejo, da je vegetarijanska dieta uspešen način zdravljenja debelosti *(7, 8)*.

Zaradi večjega dnevnega vnosa nenasičenih maščob, ki jih vsebujejo živila, kot so soja, oreščki, stročnice itd., in posledično manjšega vnosa nasičenih maščobnih kislin (najdemo jih predvsem v mesnih in mlečnih izdelkih) je presnova maščob ugodnejša, nižji pa so tudi nivoji celokupnega holesterola in holesterola v lipoproteinu majhne gostote (angl. *low-density lipoprotein*, LDL) *(9)*. LDL je nižji tudi na račun večjega vnosa vlaknin, ki jih vegetarijanci v povprečju pojedo 50–100 % več. Vse to so lahko dejavniki, ki pripomorejo k nižji pojavnosti ateroskleroze, koronarne srčne bolezni, sladkorne bolezni tipa 2, presnovnega sindroma in rakavih obolenj, kadar je ta način prehranje-

**Tabela 1.** Vrste živil, ki jih uživajo posamezne skupine vegetarijancev *(2)*.

| | Meso in mesni izdelki | Ribe, raki, školjke, polži | Jajca | Mleko in mlečni izdelki | Zelenjava | Sadje | Med |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Delni vegetarijanci** | občasno | da | da | da | da | da | da |
| **Pescetarijanci** | ne | da | da | da | da | da | da |
| **Lakto-vegetarijanci** | ne | ne | ne | da | da | da | da |
| **Lakto-ovo-vegetarijanci** | ne | ne | da | da | da | da | da |
| **Ovo-vegetarijanci** | ne | ne | da | ne | da | da | da |
| **Vegani** | ne | ne | ne | ne | da | da | ne |
| **Presnojedci** | ne | ne | ne | ne | da[a] | da[a] | ne |
| **Frutarijanci** | ne | ne | ne | ne | ne | da | ne |

[a] surovo in sveže

vanja povezan z drugimi zdravstveno ugodnimi dejavniki življenjskega stila *(10, 11)*.

Epidemiološke raziskave so pokazale, da je redni vnos zelenjave in polnozrnatih živil povezan z manjšim tveganjem za razvoj raka *(12)*. Vzrok naj bi bil v fitokemikalijah, ki jih vsebujejo omenjena živila in ki delujejo protirakavo *(13, 14)*. Večji vnos vlaknin je povezan z manjšim tveganjem za razvoj raka debelega črevesja in zadnjika *(15)*. Ta vrsta raka naj bi bila pogostejša pri ljudeh, ki uživajo veliko predelanega rdečega mesa *(16)*.

## URAVNOTEŽENA PREHRANA

Posamezniki, ki ne uživajo mesa in mlečnih izdelkov, morajo potrebe po esencialnih hranilih pokriti z ostalimi živili. Pomembno je, da v zadostnih količinah vnašajo esencialne aminokisline, železo, cink in nekatere vitamine (tabela 2). Ker je biološka razpoložljivost med aminokislinami lahko manjša (manjša je pri žitaricah in stročnicah, ne pa tudi pri izdelkih iz soje), so tudi dnevne potrebe po beljakovinah pri posameznikih, ki uživajo samo žitarice in stročnice, večje *(17, 18)*.

### Beljakovine

Povprečna potreba po beljakovinah, ki je odvisna od posameznika in od prebavljivosti zaužite hrane, je pri neaktivnem odraslem človeku srednjih let 0,8 g/kg telesne mase dnevno. Telesno aktivni naj bi zaužili 1,2–2,0 g/kg telesne mase dnevno, prav tako starostniki nad 65 let (1,0–1,2 g/kg telesne mase dnevno) *(19)*. Beljakovine tako predstavljajo 8–10 % dnevnega vnosa energije. Pri vegetarijanski prehrani naj bi bil vnos beljakovin zadosten, medtem ko je v veganski prehrani lahko nezadosten. Vegetarijanci (odvisno od tipa diete) dobijo aminokisline iz jajc, mleka, sira, rib, soje, leče, koruze, riža in pšenice. Priporočen vnos beljakovin je pri njih za 30 % večji zaradi slabše prebavljivosti in manjšega biološkega izkoristka beljakovin v živilih rastlinskega izvora. Rastlinska makrohranila, bogata s beljakovinami, namreč vsebujejo vlaknine, ki njihovo biološko razpoložljivost zmanjšajo na 75 % *(17, 19)*.

### Maščobe

Maščobe predstavljajo okoli 30–40 % dnevnega vnosa energije. Imajo najvišjo energijsko gostoto med makrohranili (9,3 kcal v 1 g), hkrati pa so potrebne za absorpcijo maščobotopnih vitaminov *(3)*. Bistvenega pomena je njihova sestava; v dnevni prehrani naj bi prevladovala rastlinska olja: oljčno, laneno, orehovo, repično in sojino. Zadnja štiri vsebujejo linolno in α-linolensko kislino, ki sta esencialni maščobni kislini. Vegetarijanci zaužijejo dovolj Ω-6-maščobnih

**Tabela 2.** Kritična hranila v prehrani posameznih skupin vegetarijancev (označena z x) *(18)*.

| | Lakto-ovo-vegetarijanci | Lakto-vegetarijanci | Ovo-vegetarijanci | Vegani |
|---|---|---|---|---|
| **Železo** | x | x | x | x |
| **Cink** | x | x | x | x |
| **Ω-3-maščobne kisline** | x | x | x | x |
| **Beljakovine** | x | x | x | x |
| **Kalcij** | | | x | x |
| **Vitamin $B_{12}$** | | | x | x |
| **Vitamin D** | | | x | x |
| **Vitamin $B_2$** | | | | x |

kislin, medtem ko je zaužit nivo Ω-3-maščobnih kislin (eikozapentaenojske kisline (angl. *eicosapentaenoic acid,* EPA) in dokozaheksaenojske kisline (angl. *docosahexaenoic acid,* DHA)) prenizek, saj večina vegetarijancev ne je rib in ribjih olj. Pomemben rastlinski vir Ω-3-maščobnih kislin so alge *Crypthecodinium cohnii,* iz katerih pridobivajo olje, bogato z DHA, ne vsebuje pa EPA *(20).*

### Železo

Vegetarijanci uživajo vsaj toliko, če ne več železa kot vsejedci, hkrati pa so njihovi nivoji železa v povprečju nižji *(21, 22).* V živilih se železo nahaja v dveh oblikah: hemski in nehemski. Med vire hemskega železa spada hrana živalskega izvora, kot so rdeče meso, perutnina in ribe. Vire nehemskega železa predstavljajo zelenjava temno zelene barve (npr. špinača), bučna semena, fižol, suhe marelice, suhe slive, leča, oreščki in krompir. Absorpcija hemskega železa v našem telesu je približno trikrat večja kot absorpcija nehemskega. Zaradi tega naj bi vegetarijanci uživali 1,8-krat večjo količino železa kot vsejedci. Absorpcija železa je boljša ob hkratnem zaužitju vitamina C, medtem ko jo uživanje kave, pravih čajev in kakava zmanjša. Prekomerno nadomeščanje železa v obliki prehranskih dodatkov lahko moti absorpcijo ostalih mineralov. Hkrati vegetarijanci z uživanjem žit, stročnic, oreščkov in ostalih z vitaminom C bogatih hranil pospešijo absorpcijo nehemskega železa *(21–23).*

## Kalcij, vitamin D in kostna gostota

Glavni vir kalcija so mleko in mlečni izdelki, zato imajo lakto-ovo-vegetarijanci lahko celo večji vnos, medtem ko je njegov nivo pri veganih pogosto prenizek. Kalcij lahko pridobijo z zeleno zelenjavo z nizko vsebnostjo oksalatov (ki upočasnijo absorpcijo kalcija), kot so brokoli, ohrovt in kitajsko zelje, lahko pa uživajo tudi s kalcijem obogatene sojine, ovsene in mandljeve napitke *(17).* Vitamin D pridobivamo predvsem s sončno svetlobo. Kakšne so posledice pomanjkanja vitamina D in kalcija pri veganih, ni popolnoma jasno. V določenih raziskavah so opazili večje možnosti zlomov pri veganih zaradi znižane kostne gostote, medtem ko otroci, ki so jih hranili z neobogatenim sojinim mlekom, niso kazali sledov rahitisa.

V primerjavi z vsejedci imajo vegetarijanci podobno ali malo nižjo kostno gostoto, najnižje vrednosti pa imajo vegani *(24).* Vegetarijanska prehrana vsebuje veliko magnezija, kalija, vitaminov K in C, ki so pomembni za zdravje kosti. Težavo pa predstavlja predvsem pomanjkanje kalcija, vitamina $B_{12}$, vitamina D in beljakovin, ki so prav tako pomembni za kostno zdravje *(17).*

## Vitamin $B_{12}$ (kobalamin)

Najboljši vir vitamina $B_{12}$ so piščančje in puranje meso, ribe, jajca, mlečni izdelki in obogatena žita. V mlečnih izdelkih je vitamina sicer manj, a ima hkrati večjo biološko razpoložljivost. Kobalamin lahko uživamo s prehranskimi dopolnili, npr. z algami klorela, kvasom, mulitivitaminskimi tabletami, ki pa vsebujejo vitamin, katerega biološka razpoložljivost je manjša *(25, 26).* Do pred kratkim je veljalo, da samo strogi vegani trpijo za pomanjkanjem kobalamina. Z metaanalizami so ugotovili, da vsi vegetarijanci ne glede na dieto, demografske značilnosti ali starost trpijo za vsaj blažjim pomanjkanjem. Pomanjkanje vitamina $B_{12}$ na dolgi rok povzroči megaloblastno anemijo, ki vodi v povišan nivo homocisteina v krvi. Homocisteinemija vpliva na večjo možnost pojava srčno- in možgansko-žilnih bolezni. Večjo nagnjenost k pomanjkanju imajo tudi nosečnice *(17, 25).*

## VEGETARIJANSKA PREHRANA IN TELESNA AKTIVNOST

Dobro uravnotežena vegetarijanska prehrana je primerna tudi za športno aktivne posameznike. Vegetarijanska prehrana, ki vključuje tudi mlečne izdelke in jajca, lahko brez večjih zapletov zagotovi zadosten

nivo beljakovin, saj so lahko te dodatno pridobljene iz stročnic, oreščkov in semen. Kadar je vegetarijanska prehrana ustrezno načrtovana, vegetarijanski športniki dodatnih prehranskih dopolnil ne potrebujejo *(27)*. Ustrezno načrtovanje vegetarijanske prehrane pa zahteva poglobljeno znanje o živilih in njihovi prebavljivosti ter absorpciji hranil, ker je med telesno aktivnostjo in še nekaj časa po njej funkcija prebavil prizadeta *(28)*.

Dodatno vprašanje se postavlja predvsem pri ženskah, ki zaradi premajhnih zalog železa trpijo za anemijo in imajo tako posledično manjše kapacitete za izvajanje fizične aktivnosti in neredne menstrualne cikle *(29)*. Pomanjkanje železa brez anemije prav tako vpliva na zmanjšano vzdržljivost, poveča porabo energije in zmanjša prilagoditev telesa na večje obremenitve, hkrati pa vpliva tudi na imunski odziv posameznika in njegove kognitivne sposobnosti. Večina športnikov lahko zaloge železa zadostno poveča z uživanjem hrane, bogate z vitaminom C, citronske kisline, fruktoze in sorbitola *(27, 29)*.

## ZAKLJUČEK

Posamezniki, ki sledijo vegetarijanskemu načinu življenja, morajo biti primerno izobraženi o pravilni in uravnoteženi vegetarijanski prehrani. Uravnotežena vegetarijanska dieta ima veliko pozitivnih zdravstvenih učinkov na telo: nižji ITM ter manjše tveganje za razvoj ateroskleroze, povišanega krvnega tlaka, sladkorne bolezni tipa 2 in določenih rakavih obolenj. Pri nenadzorovani vegetarijanski prehrani lahko pride do zdravstvenih zapletov, kot so anemija, hiperhomocisteinemija in beljakovinsko stradanje, ki so najbolj kritični za posameznike, kot so nosečnice, otroci v razvoju in ekstremni športniki.

## LITERATURA


1. Cruchet S, Lucero Y, Cornejo V. Truths, myths and needs of special diets: attention-deficit/hyperactivity disorder, autism, non-celiac gluten sensitivity, and vegetarianism. Ann Nutr Metab. 2016; 68 Suppl 1: 43–50.
2. Tonstad S, Butler T, Yan R, et al. Type of vegetarian diet, body weight, and prevalence of type 2 diabetes. Diabetes Care. 2009; 32 (5): 791–6.
3. Pilis W, Stec K, Zych M, et al. Health benefits and risk associated with adopting a vegetarian diet. Rocz Panstw Zakl Hig. 2014; 65 (1): 9–14.
4. Dietary Guidelines Advisory Committee. Food sustainability and safety. In: Dietary Guidelines Advisory Committee. Scientific report of the 2015 Dietary Guidelines Advisory Committee: advisory report to the Secretary of Health and Human Services and the Secretary of Agriculture. Washington, DC: U.S. Department of Agriculture, Agricultural Research Service; 2015. p. 283–331.
5. Marlow HJ, Harwatt H, Soret S, et al. Comparing the water, energy, pesticide and fertilizer usage for the production of foods consumed by different dietary types in California. Public Health Nutr. 2015; 18 (13): 2425–32.
6. Newby PK, Tucker KL, Wolk A. Risk of overweight and obesity among semivegetarian, lactovegetarian, and vegan women. Am J Clin Nutr. 2005; 81 (6): 1267–74.
7. Barnard ND, Levin SM, Yokoyama Y. A systematic review and meta-analysis of changes in body weight in clinical trials of vegetarian diets. J Acad Nutr Diet. 2015; 115 (6): 954–69.
8. Huang RY, Huang CC, Hu FB, et al. Vegetarian diets and weight reduction: a meta-analysis of randomized controlled trials. J Gen Intern Med. 2016; 31 (1): 109–16.
9. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart Trial. Lancet. 1990; 336 (8708): 129–33.
10. Crowe FL, Appleby PN, Travis RC, et al. Risk of hospitalization or death from ischemic heart disease among British vegetarians and nonvegetarians: results from the EPIC-Oxford cohort study. Am J Clin Nutr. 2013; 97 (3): 597–603.
11. Huang T, Yang B, Zheng J, et al. Cardiovascular disease mortality and cancer incidence in vegetarians: a meta-analysis and systematic review. Ann Nutr Metab. 2012; 60 (4): 233–40.
12. World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
13. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. Pharm Res. 2008; 25 (9): 2097–116.
14. Zhang YJ, Gan RY, Li S, et al. Antioxidant phytochemicals for prevention and treatment of chronic diseases. Molecules. 2015; 20 (12): 21138–56.
15. Bingham SA, Day NE, Luben R, et al. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. Lancet. 2003; 361 (9368): 1496–501.
16. Bernstein AM, Song M, Zhang X, et al. Processed and unprocessed red meat and risk of colorectal cancer: analysis by tumor location and modification by time. PLoS One. 2015; 10 (8): e0135959.
17. Mangels R, Messina V, Messina M. The dietitian's guide to vegetarian diets. 3rd ed. Sudbury, MA: Jones & Bartlett Learning; 2010.
18. Van Winckel M, Vande Velde S, De Bruyne R, et al. Clinical practice: vegetarian infant and child nutrition. Eur J Pediatr. 2011; 170 (12): 1489–94.
19. Rodriguez NR, Miller SL. Effective translation of current dietary guidance: understanding and communicating the concepts of minimal and optimal levels of dietary protein. Am J Clin Nutr. 2015; 101 (6): 1353–8.
20. Conquer JA, Holub BJ. Supplementation with an algae source of docosahexaenoic acid increases (n-3) fatty acid status and alters selected risk factors for heart disease in vegetarian subjects. J Nutr. 1996; 126 (12): 3032–9.
21. Van Dokkum W. Significance of iron bioavailability for iron recommendations. Biol Trace Elem Res. 1992; 35 (1): 1–11.
22. Rizzo NS, Jaceldo-Siegl K, Sabate J, et al. Nutrient profiles of vegetarian and nonvegetarian dietary patterns. J Acad Nutr Diet. 2013; 113 (12): 1610–9.
23. Craig WJ. Iron status of vegetarians. Am J Clin Nutr. 1994; 59 (5): 1233–7.
24. Appleby P, Roddam A, Allen N, et al. Comparative fracture risk in vegetarians and nonvegetarians in EPIC-Oxford. Eur J Clin Nutr. 2007; 61 (12): 1400–6.
25. Norris J. Vitamin B12 [internet]. California: Vegan Health; c2003–2018 [citirano 2016 Jun 23]. Dosegljivo na: https://veganhealth.org/vitamin-b12/

26. Institute of Medicine (US) Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes and its Panel on Folate, Other B Vitamins, and Choline. Dietary reference intakes for thiamin, riboflavin, niacin, vitamin B6, folate, vitamin B12, pantothenic acid, biotin, and choline. Washington, DC: National Academies Press; 1998.
27. Venderley AM, Campbell WW. Vegetarian diets: nutritional considerations for athletes. Sports Med. 2006; 36 (4): 293–305.
28. Emeršič L, Galič L, Orel R. Negativni učinki intenzivnega športa na prebavila. Med Razgl. 2015; 54 (3): 413–21.
29. Borrione P, Grasso L, Quaranta F, et al. Vegetarian diet and athletes. Sport Praventiv Med. 2009; 39 (1): 20–4.

Tajda Košir Božič[1], Nika Juriševič[2], Nada Rotovnik Kozjek[3]

# Brezglutenska dieta – kdaj je izogibanje glutenu smiselno?

## *Gluten Free Diet – When to Avoid Gluten?*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: brezglutenska dieta, celiakija, alergija na pšenico, glutenska preobčutljivost

Zadnjih deset let je znanje splošne populacije o celiakiji in brezglutenski dieti vedno večje. Beležimo porast ljudi, ki se prehranjujejo brezglutensko kljub odsotnim indikacijam, kar povzroča veliko zmede. Naš članek se posveča trem kliničnim stanjem, pri katerih je brezglutenska dieta indicirana in posameznikom res koristi. Mednje spadajo alergija na pšenico, celiakija in neceliakijska glutenska preobčutljivost.

## ABSTRACT

KEY WORDS: gluten free diet, celiac disease, wheat alergy, gluten sensitivity

In only ten years, key milestones have moved celiac disease from obscurity into the popular spotlight worldwide. Now we are observing another interesting phenomenon that is generating great confusion among healthcare professionals. The number of individuals embracing a gluten-free diet appears much higher than the projected number of celiac disease patients. This review will summarize our current knowledge about the three main forms of gluten reactions: allergic (wheat allergy), autoimmune (celiac disease) and gluten sensitivity.


[1] Tajda Košir Božič, dr. med., Klinični oddelek za gastroenterologijo, Interna klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Japljeva ulica 2, 1525 Ljubljana; bozic.tayda@gmail.com

[2] Nika Juriševič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana

[3] Doc. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., Enota za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

## UVOD

Brezglutenska dieta (BGD) predstavlja zdravljenje za milijone bolnikov s celiakijo po svetu. Dobički prehranske industrije, ki proizvaja brezglutenska živila, so se v zadnjih letih povečali veliko bolj, kot je bilo pričakovano glede na povečano prevalenco celiakije *(1)*. Zadnja leta namreč opažamo, da se kljub odsotnim indikacijam vedno več ljudi odloča za BGD. Tovrstna dieta dokazano koristi le pri posameznih zdravstvenih stanjih, ki bodo tema našega članka. Mednje spadajo alergija na gluten, celiakija in neceliakijska glutenska preobčutljivost (angl. *non-celiac gluten sensitivity*, NCGS) (slika 1) *(2)*.

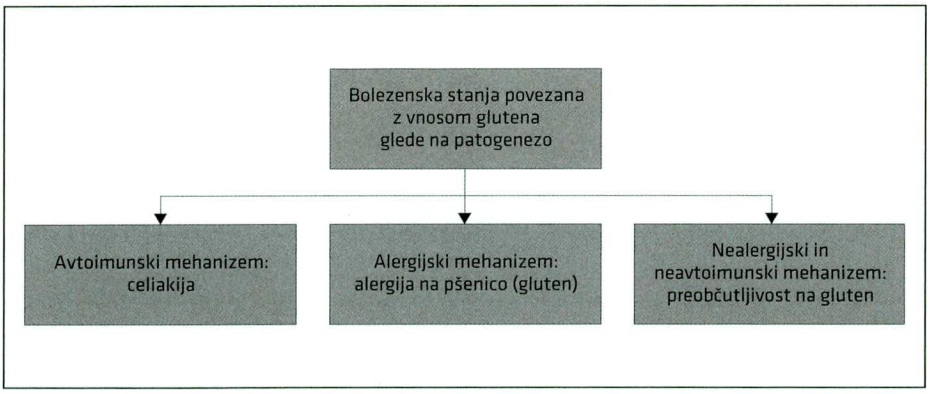
Motivi, zaradi katerih se posamezniki odločijo za BGD, so slabo raziskani. Anketa, ki je vključevala 1.500 Američanov, ki so se samovoljno odločili za BGD, je pokazala, da se je večina anketirancev zanjo odločila brez posebnega razloga (35 %), sledita prepričanji, da je BGD na splošno bolj zdrava (26 %) in koristi črevesnemu zdravju (19 %). 10 % anketirancev se prehranjuje brezglutensko zaradi družinske anamneze preobčutljivosti na gluten, 8 % pa naj bi jih bilo glutensko preobčutljivih *(3)*. Najbolj zaskrbljujoče je dejstvo, da vedno več staršev za svoje otroke pripravlja brezglutensko hrano, v prepričanju, da bodo na ta način preprečili celiakijo in otrokom zagotovili bolj zdravo prehrano *(2)*.

## ALERGIJA NA PŠENICO

Alergija na pšenico je definirana kot imunska reakcija na beljakovine v pšenici, ki se pojavi takoj ali nekaj ur po izpostavljenosti pšenici. Glede na pot vnosa alergena in imunske mehanizme ločimo klasično prehransko alergijo, ki prizadene kožo, prebavni ali dihalni trakt, s pšenico pogojeno s športom spodbujeno anafilaksijo, poklicno astmo (angl. *baker's asthma*), rinitis in kontaktno urtikarijo. Glavno vlogo pri patogenezi teh bolezni imajo protitelesa oz. imunoglobulini (Ig) E *(4)*. Prevalenca alergije na pšenico je pri štiriletnikih približno 4 % in se čez čas zmanjša, čeprav so nekatere druge raziskave pokazale povečanje z 2 % pri dvoletnikih na 9 % pri desetletnikih *(5, 6)*.

Klinična slika je raznolika. Kaže se s simptomi in znaki preobčutljivostne reakcije na prebavilih, koži, dihalih ali kot anafilaksija *(4, 5)*. V primeru respiratorne alergije (poklicne astme) vdihavanje pšenične moke povzroči alergični odziv, ki se kaže kot rinitis in obstruktivna pljučna bolezen. Tipična prehranska reakcija se lahko izrazi kot atopijski dermatitis, urtikarija in v najhujših primerih anafilaksija *(5)*.

Sum na diagnozo nam vzbudi podatek, koliko časa po zaužitju so se pojavili simptomi. Ob sumu na alergijo najprej opravimo kožne vbodne teste *(4)*. Težava je, da so ti testi pogosto navzkrižno reaktivni s pe-




**Slika 1.** Bolezenska stanja, povezana z vnosom glutena.

lodnimi antigeni. Slabši občutljivosti komercialnih, že vnaprej pripravljenih reagentov se izognemo z uporabo surove hrane, ki vsebuje pšenico *(5)*. V mnogih primerih je za dokončno diagnozo potreben dvojno slepi provokacijski test *(4)*.

## CELIAKIJA

Celiakija je avtoimunska bolezen, ki jo povzroča preobčutljivost na gluten. Je ena izmed pogostejših genetsko pogojenih bolezni, ki najpogosteje prizadene populacijo evropskega porekla (Evropejce, Američane in Avstralce), ni pa redka niti drugod po svetu *(7)*. Pojavlja se pri približno 1 % populacije. Najnovejše raziskave so pokazale porast prevalence v zadnjih desetletjih, ki je verjetno posledica boljše diagnostike bolezni in spremenjenega življenjskega sloga v moderni dobi (povečan vnos glutena povsod po svetu) *(1)*. Celiakija se pogosteje pojavlja pri skupini ljudi, ki imajo v družinski anamnezi celiakijo ali imajo potrjene določene druge bolezni, kot so pomanjkanje protiteles IgA, nekateri genetski sindromi (Downov, Turnerjev, Williamsov), sladkorna bolezen tipa 1 in vnetje ščitnice. Pomembno vlogo pri razvoju bolezni igra genetska predispozicija. Približno 95 % bolnikov ima haplotip HLA-DQ2 (angl. *human leukocyte antigen*), ostalih 5 % pa haplotip HLA-DQ8. Ta dva antigena sta nujno potrebna za razvoj celiakije, vendar ne zadostujeta za njen nastanek *(7, 8)*. Pri celiakiji pride do okvare črevesja; tesni stiki postanejo bolj prepustni in gluten tako lažje prehaja skozi sluznico. Tkivna transglutaminaza nato deaminira gluten na manjše gliadinske peptide, ki se povežejo s HLA-DQ2 ali HLA-DQ8 pogojenimi receptorji na antigen predstavitveni celici. Antigen prepoznajo CD4-pozitivni (angl. *cluster of differentiation*) limfociti T, ki sprožijo humoralni imunski odgovor (protitelesa IgA in IgG) in celični imunski odgovor s tvorbo vnetnih citokinov *(7)*.

Klinična slika je izjemno raznolika. Simptomi se navadno pojavijo po nekajletnem uživanju glutena, pri bolnikih z dokazano celiakijo pa lahko nenaden vnos glutena povzroči takojšnje posledice, kot so slabost, bruhanje in bolečine v trebuhu *(8)*. Bolezen se lahko izrazi v klasični obliki (kronična driska, izguba telesne mase), pogosto pa je neznačilna (anemija, osteoporoza, nevrološke motnje). Lahko gre tudi za tiho, asimptomatsko obliko, pri kateri ni kliničnih znakov bolezni, navzoči pa so serološki označevalci in histološke spremembe črevesne sluznice. Bolniki z atipično sliko so pogosto dolgo nezdravljeni in zato izpostavljeni dolgoročnim zapletom bolezni (neplodnost in limfom) *(7, 8)*. Na tej točki naj omenimo še dve zunajčrevesni izraženosti bolezni. Herpetiformni dermatitis se kaže kot bulozni kožni izpuščaj, pogosteje prizadene moške in se le v 10 % kaže s sočasnimi prebavnimi težavami. Glutenska (primarna) ataksija je posledica poškodbe malih možganov *(8)*.

Pri sumu na celiakijo najprej opravimo serološke preiskave. Prva protitelesa, ki so jih identificirali, so bila antigliadinska iz razreda IgA (angl. *anti-gliadin antibodies*, AGA). Zaradi nizke specifičnosti (52 % za IgA AGA, 60–80 % IgG AGA) ter posledične vrste lažno pozitivnih primerov (zlasti ob prisotnosti ostalih avtoimunskih boleznih) je dokazovanje teh protiteles v sodobnem času neprimerno. Bolj specifična (98–100 %) in občutljiva (95–98 %) so antiendomizijska protitelesa iz razreda IgA (angl. *anti-endomysial antibodies*, EMA), ki so usmerjena proti sestavinam endomizija gladkih mišic tankega črevesa primatov. Tkivna transglutaminaza je osrednji encim pri celiakiji. Dokazovanje protiteles proti tkivni transglutaminazi (anti-TTG) temelji na direktnem encimsko-imunskem testu. Odlikujejo ga nizka cena, hiter rezultat, visoka občutljivost (95–98 %), pomanjkljivost pa predstavlja nižja specifičnost (90–94 %). Zaradi morebitnih lažno pozitivnih primerov ga uporabljamo v kombinaciji z dokazovanjem EMA. Skupaj imata skoraj 100 % napovedno vrednost *(10–12)*.

Pri bolnikih s celiakijo je prevalenca prirojenega pomanjkanja protiteles IgA do desetkrat pogostejša (2–4 % vseh obolelih) kot v preostali populaciji (0,25 %) *(13)*. Tako lahko ob serološkem dokazovanju protiteles EMA in anti-TTG iz razreda IgA ob sočasnem pomanjkanju protiteles IgA pride do lažno negativnih rezultatov. Zato ob dokazovanju EMA in anti-TTG dokazujemo tudi količino celokupnih protiteles IgA *(14)*. V primeru, da so le-ta odsotna ali je njihova vrednost zelo nizka, dokazujemo EMA in anti-TTG razreda IgG, vendar sta specifičnost in občutljivost v tem primeru nižji.

Zadnjih nekaj let se kot novost pojavlja testiranje protiteles proti deaminiranemu gliadinskemu peptidu (anti-DGP) razreda IgG in IgA, ki se uporablja v primeru negativnih rezultatov IgA anti-TTG in IgA EMA v primeru pomanjkanja protiteles IgA *(11, 12)*. Specifičnost in občutljivost IgG anti-DGP je glede na različne raziskave primerljiva z IgA anti-TTG, je pa cena višja.

Pogoj za vsa serološka testiranja je uživanje prehrane, ki vsebuje gluten, saj se ob BGD titer protiteles zelo hitro zniža, rezultati pa so lahko lažno negativni in nezanesljivi. V primeru značilne klinične slike ter več kot desetkrat povišanega titra protiteles anti-TTG to glede na dogovor Evropskega združenja za pediatrično gastroenterologijo, hepatologijo in prehrano (The European Society for Paediatric Gastroeneterology, Hepatology and Nutrition, ESPGHAN) za otroško populacijo pomeni patognomoničnost in biopsije dvanajstnika niso potrebne *(15)*.

Kljub temu da serološko testiranje ponuja visoko specifičnost in občutljivost, je zaenkrat za dokončno potrditev diagnoze nujna ezofagogastroduodenoskopija s histopatološkim pregledom vzorcev sluznice dvanajstnika. Značilne histološke spremembe vključujejo povečano število znotrajepitelijskih limfocitov (več kot 25 limfocitov na 100 enterocitov), podaljšanje kript, atrofijo črevesnih resic in zmanjšano razmerje med resicami in kriptami *(16)*.

Pred kratkim so za diagnozo predlagali spodnje kriterije. Diagnoza bolezni je potrjena, če so izpolnjeni štirje od petih kriterijev *(17)*:

- tipični simptomi celiakije,
- pozitivna serumska protitelesa IgA v visokem titru,
- prisotnost haplotipov HLA-DQ2 in/ali HLA-DQ8,
- z biopsijo dokazana enteropatija tankega črevesa in
- izboljšanje simptomov ob BGD.

## GLUTENSKA PREOBČUTLJIVOST

Pred časom je postalo jasno, da poleg celiakije in alergije na žito obstajajo reakcije na gluten, ki niso ne alergijskega ne avtoimunskega izvora. Take reakcije definiramo kot NCGS *(18, 19)*. Nekateri posamezniki, ki občutijo nelagodje ob uživanju glutena, ki se izboljša ob ukinitvi glutenske prehrane, imajo lahko NCGS. Taki posamezniki nimajo povišanih protiteles anti-TTG ali ostalih avtoimunskih komorbidnosti *(20)*. Prav tako je biopsija njihovih črevesnih resic navadno normalna. NCGS se pojavlja pri približno 6 % populacije. Diagnostični kriteriji so negativna protitelesa EMA in anti-TTG ob normalnih vrednostih protiteles IgA ter izključena alergija na pšenico. Pri NCGS so pogosto lahko pozitivna protitelesa IgG AGA. Trenutno ne poznamo laboratorijskih označevalcev, ki bi bili specifični za NCGS. Klinična slika se izboljša po BGD, trajanje le-te pa naj bo vsaj šest mesecev *(18–20)*.

Bolniki z NCGS občutijo naslednje simptome: trebušna bolečina, ekcem, izpuščaj, glavoboli, utrujenost, driska, depresija, anemija in bolečine v sklepih. Haplotipa HLA-DQ2 in HLA-DQ8 sta prisotna pri 50 % teh bolnikov, kar je še vedno višji odstotek kot pri splošni populaciji *(21)*. Opisana je bila tudi povezava med HLA-DQ2 in NCGS pri bolnikih s sindromom razdraž-

ljivega črevesja s prevladovanjem driske *(22)*. V zadnjem desetletju je nekaj raziskav pokazalo povezavo med bolniki z NCGS in simptomi v obliki nevropsihiatričnih bolezni. Bolniki s shizofrenijo imajo višje titre AGA *(23)*. BGD naj bi izboljšala obnašanje pri ljudeh z avtizmom, vendar so opisana področja za jasne zaključke preslabo raziskana *(13)*.

## BREZGLUTENSKA DIETA

Terapija pri celiakiji in NCGS je BGD, razločevanje med obema pa je pomembno, ker je BGD pri celiakiji nujno potrebna in življenjska, pri NCGS pa načeloma ne *(18)*.

BGD temelji na izključevanju živil (žit), ki vsebujejo gluten in ostale skladiščne peptide žit, ki sprožijo imunski odgovor. V pšenici je imunogen gliadin (sestavni del glutena), v ječmenu hordein, v rži sekalin. Imunski odgovor je najbolj poznan pri gliadinu iz pšenice. Po treh do osmih mesecih BGD postanejo serološki testi pri celiakiji negativni, po 12 mesecih pa si opomore tudi črevesna sluznica. Pri bolnikih, pri katerih protitelesa ne izginejo, je to največkrat znak, da še vedno uživajo gluten, ali pa gre za refraktarno celiakijo, ki ne odgovori na BGD. BGD pri bolniku s celiakijo zmanjša pojavnost simptomov, izboljša kvaliteto življenja, izboljša status prehranjenosti in preprečuje zaplete bolezni. Pozorni moramo biti na brezglutensko moko, ki je lahko kontaminirana z glutenom, če se v istem mlinu meljejo žita, bogata z glutenom *(1)*.

Oves dobro prenaša 95 % bolnikov s celiakijo, dokazan pa je njegov škodljiv učinek pri subpopulaciji bolnikov. V ovsu se nahaja avenin, ki sodi med toksične prolamine in pri 5 % bolnikov izzove spremembe sluznice podobno kot ostali toksični prolamini, npr. gliadin. Druga, manj pomembna vzroka škodljivosti ovsa sta kontaminacija in alergija na oves.

Riž, koruza in ajda predstavljajo osnovo BGD. Kakšne koncentracije glutena povzročajo težave pri bolnikih z NCGS, še ni točno jasno.

## ZAKLJUČEK

Dandanes se številni ljudje prehranjujejo brezglutensko brez jasnih indikacij. Zaenkrat nimamo znanstvenih dokazov, ki bi podprli BGD kot del zdravega življenjskega sloga. Celo nasprotno; raziskave so pokazale, da je brezglutenski način prehranjevanja slab vir mineralov in vitaminov (folat, tiamin, riboflavin) *(24)*. Za ohranjanje in krepitev zdravja je pomembna uravnotežena prehrana, s katero vnesemo vsa potrebna makro- in mikrohranila. Del omenjene prehrane so tudi žita, ki so bogata z vitamini in minerali ter predstavljajo pomemben vir prehrambnih ogljikovih hidratov.

## LITERATURA


1. Ludvigsson JF, Rubio-Tapia A, van Dyke CT, et al. Increasing incidence of celiac disease in a North American population. Am J Gastroenterol. 2013; 108 (5): 818–24.
2. Reilly NR. The gluten-free diet: recognizing fact, fiction, and fad. J Pediatr. 2016; 175: 206–10.
3. Choung RS, Ditah IC, Nadeau AM, et al. Trends and racial/ethnic disparities in gluten-sensitive problems in the United States: findings from the National Health and Nutrition Examination Surveys from 1988 to 2012. Am J Gastroenterol. 2015; 110 (3): 455–61.
4. Inomata N. Wheat allergy. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2009; 9 (3): 238–43.
5. Matricardi PM, Bockelbrink A, Beyer K, et al. Primary versus secondary immunoglobulin E sensitization to soy and wheat in the Multi-Centre Allergy Study cohort. Clin Exp Allergy. 2008; 38 (3): 493–500.
6. Ostblom E, Lilja G, Pershagen G, et al. Phenotypes of food hypersensitivity and development of allergic diseases during the first 8 years of life. Clin Exp Allergy. 2008; 38 (8): 1325–32.
7. Ludvigsson JF, Leffler DA, Bai JC, et al. The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. Gut. 2013; 62 (1): 43–52.
8. Catassi C, Fasano A. Celiac disease. Curr Opin Gastroenterol. 2008; 24 (6): 687–91.
9. Barker JM, Liu E. Celiac disease: pathophysiology, clinical manifestations, and associated autoimmune conditions. Adv Pediatr. 2008; 55: 349–65.
10. McGowan KE, Lyon ME, Loken SD, et al. Celiac disease: are endomysial antibody test results being used appropriately? Clin Chem. 2007; 53 (10): 1775–81.
11. Geboes K, Geboes KP. Diagnosis and treatment of coeliac disease. F1000 Med Rep. 2009; 1: 32.
12. Sugai E, Moreno ML, Hwang HJ, et al. Celiac disease serology in patients with different pretest probabilities: is biopsy avoidable? World J Gastroenterol. 2010; 16 (25): 3144–52.
13. De Magistris L, Familiari V, Pascotto A, et al. Alterations of the intestinal barrier in patients with autism spectrum disorders and in their first-degree relatives. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010; 51 (4): 418–24.
14. Yel L. Selective IgA deficiency. J Clin Immunol. 2010; 30 (1): 10–6.
15. Leffler DA, Schuppan D. Update on serologic testing in celiac disease. Am J Gastroenterol. 2010; 105 (12): 2520–4.
16. Lebwohl B, Rubio-Tapia A, Assiri A, et al. Diagnosis of celiac disease. Gastrointest Endosc Clin N Am. 2012; 22 (4): 661–77.
17. Catassi C, Fasano A. Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. Am J Med. 2010; 123 (8): 691–3.
18. Bardella MT, Elli L, Ferretti F. Nonceliac gluten sensitivity. Curr Gastroenterol Rep. 2016; 18 (12): 63.
19. Catassi C, Bai JC, Bonaz B, et al. Non-celiac gluten sensitivity: the new frontier of gluten related disorders. Nutrients. 2013; 5 (10): 3839–53.
20. Sapone A, Lammers KM, Mazzarella G, et al. Differential mucosal IL-17 expression in two gliadin-induced disorders: gluten sensitivity and the autoimmune enteropathy celiac disease. Int Arch Allergy Immunol. 2010; 152 (1): 75–80.
21. Monsuur AJ, Wijmenga C. Understanding the molecular basis of celiac disease: what genetic studies reveal. Ann Med. 2006; 38 (8): 578–91.
22. Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, et al. Celiac disease-like abnormalities in a subgroup of patients with irritable bowel syndrome. Gastroenterology. 2001; 121 (6): 1329–38.
23. Cascella NG, Kryszak D, Bhatti B, et al. Prevalence of celiac disease and gluten sensitivity in the United States clinical antipsychotic trials of intervention effectiveness study population. Schizophr Bull. 2011; 37 (1): 94–100.
24. Thompson T. Thiamin, riboflavin, and niacin contents of the gluten-free diet: is there cause for concern? J Am Diet Assoc. 999; 99 (7): 858–62.

Marko Kugonič[1], Nada Rotovnik Kozjek[2]

# Postenje – oblika alternativne prehrane?

## *Fasting – Type of Alternative Diet?*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: post, stradanje, presnova, rak, debelost, telesna aktivnost

V članku je prikazana problematika postenja pri bolnikih z rakom, njegovi uporabi kot metodi za preprečevanje in zdravljenje debelosti ter pri telesno aktivni populaciji. Slabše preživetje bolnikov ali celo njihova smrt zaradi podhranjenosti je še vedno prisotna težava pri populaciji rakavih bolnikov. Mnoge spletne strani podajajo nepreverjene in za obolele pogosto življenjsko nevarne nasvete o uporabi alternativnih metod zdravljenja raka z različnimi oblikami postenja. Te nasvete naslanjajo na poenostavljene domneve o vplivu različnih oblik postenja na tumorsko presnovo, ki do sedaj nimajo znanstveno potrjenega učinka v kliničnih raziskavah na bolnikih, ki se zdravijo zaradi rakavih bolezni. Stradanje bolnikov z onkološko boleznijo ima tako negativne posledice na delovanje celotnega telesa, še posebej na delovanje imunskega sistema. Bolniki z rakom imajo tako večje tveganje za okužbe, ki je pri njih višje že ob zadostnem vnosu energije in posameznih hranil z normalno prehrano. Kratkotrajno postenje lahko sicer do neke mere omili nekatere sopojave zdravljenja, a hkrati zaradi učinkov stresnega stradanja negativno vpliva na prehransko stanje bolnika in njegovo zmogljivost. Zato zaradi pomanjkanja raziskav o pozitivnem vplivu na preživetje bolnikov klinične smernice odsvetujejo post pri onkoloških bolnikih. Povprečna teža prebivalstva zahodnega sveta narašča, zato se povečuje tudi povpraševanje po načinih prehranjevanja ali dietah, kot je post, ki naj bi pripomogle k obvladovanju tega problema. Telesna aktivnost je pomemben dejavnik v življenju večine ljudi, temu primerno pa sledi tudi zanimanje za oblike prehranjevanja za izboljševanje rezultatov. Mednje spada tudi postenje, ki pa, po do zdaj znanih podatkih, negativno vpliva na zdravje in športno zmogljivost.

## ABSTRACT

KEY WORDS: fasting, starvation, metabolism, cancer, obesity, physical activity

This article sheds light on the issues of fasting in oncological patients, fasting as a method of preventing and treating obesity, and its role in the physically active population. Lower patient survival rates or even death because of malnutrition is still a present problem amongst oncological patients. Many websites deliver unverified and often life-threatening advice about alternative methods of treating cancer through different ways of fasting. Those sites base their advice on the simplified assumptions about the effects of different


[1] Marko Kugonič, štud. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; mare.kugo@gmail.com

[2] Doc. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., Enota za klinično prehrano, Onkološki inštitut Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1000 Ljubljana

fasting regimes on the cancer metabolism despite having no scientific proof acquired through clinical trials. Fasting in oncological patients has negative effects on the functioning of the whole organism. It especially affects the immune system, which results in higher risk for infections in cancer patients. Even though short-term fasting can alleviate treatment side effects, it simultaneously negatively influences the nutritional status of the patient and his performance. Due to the lack of studies on the benefits of fasting in oncological patients, clinical guidelines advise against it. The average weight of the western world population is rising, so it is not surprising that there is also increased interest for different diets or types of eating, which are all egedly more effective in losing weight. Physical activity is an important factor in people's lives, therefore there is a constant search for eating regimes that would improve performance. One of those is also fasting, which negatively affects health and physical performance.

## UVOD

Obdobja prostovoljne abstinence od hrane in vode so ljudem po vsej Zemlji znana že od antičnega sveta. Še vedno pa nimamo znanstvenih dokazov o blagodejnih učinkih takšnega načina prehranjevanja. Veliko raziskav je narejenih na celičnih ali živalskih modelih, zelo malo pa na ljudeh *(1)*.

V članku so podrobneje predstavljeni fiziološki in patofiziološki vplivi postenja na presnovo, vplivi postenja v različnih življenjskih situacijah in prikazani rezultati nekaterih raziskav o vplivu postenja na zdravljenje raka, uravnavanje telesne mase in telesno aktivnost. Ker je incidenca raka v porastu, narašča tudi povpraševanje po različnih oblikah diet, ki naj bi ozdravile raka. Te pa bolnike, obolele za rakom, pogosto le še dodatno oslabijo.

V nadaljevanju članka je predstavljena vloga postenja kot pomoč pri uravnavanju telesne mase in njegov učinek na zdravstveno stanje posameznika, ki se posti. Prikazan je tudi vpliv postenja na telesno aktivnost.

## VPLIV POSTENJA NA PRESNOVO

Postenje je opredeljeno kot odsotnost hotenega vnosa hrane in/ali hranil v določenem obdobju. Postenje je pogosto del običajev v različnih religijah (npr. ramadan) in ima tako kot politične in socialne aktivnosti, ki se uporabljajo kot oblika nenasilnega protesta, specifično sporočilno vrednost *(2)*.

Vpliv hotenega ali nehotenega energijskega in/ali hranilnega pomanjkanja na človeško presnovo pri zdravih opredelimo kot kratkotrajno ali dolgotrajno stradanje, pri bolnikih pa so pogosto prisotne značilnosti stresnega stradanja. V tabeli 1 so prikazane ključne razlike med enostavnim in stresnim stradanjem pri bolnikih *(3)*.

Fiziološka oblika kratkotrajnega enostavnega stradanja je v času spanja, dolžina stradanja pa se lahko razlikuje v odvisnosti od posameznikovih prehranjevalnih navad *(4)*.

V klinični praksi se tako pogosto zamenjuje izraz postenje za opisovanje zdravstvenih in psiholoških posledic »postenja«, ki fiziološko predstavljajo učinek stradanja na posameznikovo presnovo, delovanje organizma in njegovo zdravje. Pogosta je tudi zamenjava s pojmom kalorična restrikcija, ki opredeljuje takšen vnos energije in posameznih hranil, ki ne povzroča podhranjenosti in ga ne moremo opredeliti kot stradanje *(5)*.

## RAK

Rakava bolezen bolnika in njegovo okolico močno duševno prizadene. Zato bolniki z rakom in njihovi bližnji pogosto iščejo dodatne rešitve, ki bi pripomogle k reševanju

**Tabela 1.** Enostavno in stresno stradanje *(3)*. ↑ – blag porast, ↑↑ – zmeren porast, ↑↑↑ – visok porast, ↓ – blag upad, ↓↓ – zmeren upad.

| | Enostavno stradanje (> 72 ur) | Stresno stradanje |
|---|---|---|
| Hitrost presnove | ↓ | ↑ |
| Katabolizem beljakovin (relativen) | ↓ | ↑ |
| Sinteza beljakovin (relativna) | ↓ | ↑ |
| Obrat beljakovin | ↓ | ↑ |
| Ravnovesje dušika | ↓ | ↓↓ |
| Glukoneogeneza | ↑ | ↑↑ |
| Ketoza | ↑↑↑ | ↑ |
| Obrat glukoze | ↑ | ↑↑ |
| Glukoza v krvi | ↓ | ↑ |
| Zadrževanje soli in vode | ↑ | ↑↑↑ |
| Plazemski albumini | / | ↓↓ |

bolezenskih težav. Lahka dostopnost do svetovnega spleta in obsežna ponudba alternativnih dejavnosti sta tako pogosto prava past za bolnike, ker ti povečini nimajo ustreznega znanja, da bi znali kritično opredeliti strokovno vrednost informacij, ki se ponujajo. Na eni izmed spletnih strani navajajo: »Stradanje pošlje celicam sporočilo, da se izklopijo. To naj bi povzročilo, da se njihova presnova upočasni. Zaradi tega kemoterapija prizadene manj zdravih celic, obenem pa ostane večja koncentracija kemoterapevtikov za maligno spremenjene celice, ki se hitro delijo. To doprinese k več mrtvim rakastim celicam«. V drugem članku lahko preberemo: »Samo stradanje povzroči smrt maligno spremenjenih celic, zaradi tega, ker te celice niso zaznale pomanjkanja hranil in se delijo naprej. In tako ob pomanjkanju hranil propadejo« *(6)*.

Bolniki, ki so v stiski, takšnim izhodiščem hitro verjamejo. Prav tako so dovzetni za obljube o učinkih različnih diet, o katerih prebirajo na spletu in ki jim obljubljajo ozdravitev raka. Nekatere izmed teh diet vključujejo razna zdravila, cepiva, odvajala, velike količine kave in različnih nadomestkov. Najdejo pa se tudi spletne strani, kjer za ozdravitev svetujejo uživanje striktno samo zelenjave in pitje sadnih sokov *(7)*.

## SPREMEMBE PRESNOVNIH POTI PRI RAKU

Že dolgo je znano, da rakaste celice spremenijo svojo presnovo, kar jim pomaga pri delitvi in izboljšanju preživetja. Ob današnjem znanju je sprememba presnove celice opredeljena kot eden izmed najpomembnejših znakov spremembe, ki vodi v razvoj raka. Presnovne spremembe so ključne pri zagotavljanju ustrezne količine snovi hitro se delečim celicam tumorja.

Najbolj znana in raziskana sprememba presnove je t. i. Warburgov učinek. Nanaša se na preusmeritev presnove v glikolizo namesto v oksidativno fosforilacijo. Maligne celice povečajo privzem glukoze. Poleg tega pa kažejo tudi povečano privzemanje glutamina.

Šele nedavno so povezali onkogene in tumorje zavirajoče gene s presnovno transformacijo. Pogosto so v to vključeni fosfatidilinozitol-3-kinaza (angl. *phosphatidylinositol-3-kinase*, PI3K), fosfatni in tenzinski homolog (angl. *phosphatase and tensin*

*homolog*, PTEN) ter tarča rapamicina pri sesalcih (angl. *the mammalian target of rapamycin*, mTOR) *(8)*.

Pomembno vlogo pri presnovnih spremembah ima tudi tumorje zavirajoči gen za retinoblastomsko beljakovino (angl. *retinoblastoma protein*, pRb), ki je običajno v večini rakov deaktiviran. Nedolgo nazaj pa so mu poleg zaviranja razvoja novih žil in delitve ter diferenciacije uspeli dokazati tudi vlogo pri uravnavanju presnove. Na živalskih modelih je bilo dokazano, da so ob izgubi gena za pRb osebki značilno bolj občutljivi za pomanjkanje hranil. Poleg zgoraj naštetega ta gen zavira tudi izražanje številnih drugih genov, katerih izražanje spodbujajo številni toksini, patogeni in oksidativni stres.

Poveča se učinkovitost anabolnih encimov, zmanjša pa se učinkovitost katabolnih encimov. Poveča se tudi sinteza purinskih in pirimidinskih baz. Povečana aktivnost je predvsem na račun povečanega izražanja učinkovitejših izoencimov.

Mnogi bolniki z rakom lahko trpijo zaradi napredujoče izgube telesne mase in splošne oslabelosti. Vsa našteta znamenja so vključena v sindromu kaheksije, ki lahko nastane zaradi presnovnih, hormonskih ali citokinskih dejavnikov. Pri zdravem človeku se ob stradanju presnova upočasni, pri onkološkem bolniku je stopnja presnove lahko celo povečana. Povečajo se proteoliza, lipoliza in glukoneogeneza. Nastale aminokisline, proste maščobne kisline in glukozo izkoriščajo maligne celice za svojo močno povečano presnovo *(9)*.

## POSLEDICE POSTENJA

Izguba mase je pri bolnikih z rakom pogosta in je eden izmed prvih pokazateljev propadanja organizma. Izguba mase je večja pri hujši bolezni. Večja kot je izguba telesne mase, slabša je učinkovitost zdravljenja, višji sta obolevnost in umrljivost. Pogosto pa se pri onkoloških bolnikih zgodi, da izgube mase ne moremo čisto opredeliti, da torej ni čisto jasno, ali je posledica povečanja porabe energijskih virov zaradi raka ali zmanjšanega vnosa hranil zaradi zmanjšanega teka *(10)*.

Premajhen vnos hranil v organizem, ki ima bazalno presnovo povečano zaradi rakavega obolenja, povzroči, da se mora telo še hitreje odzvati z mehanizmi, ki preprečujejo nizko raven glukoze. Na začetku telo porabi jetrni glikogen, ki ga ni veliko. Ob nadaljevanju pomanjkanja hranil se presnova na to prilagodi z aktivacijo procesa glukoneogeneze, ki za svoje delovanje potrebuje nesladkorne vire, to so glicerol, aminokisline in laktat. Za pridobivanje glukoze se torej začnejo razgrajevati energijske zaloge telesa, to so mišice in maščoba. Kljub temu da je največ energije shranjene v maščobah, pa le-te niso ustrezne za pridobivanje glukoze, ki je najpomembnejši vir energije za živčevje in eritrocite. Ob nadaljnjem stradanju živčevje začne porabljati tudi ketonska telesa, vendar je njihova tvorba v pogojih stresne presnove znižana. Zato je prilagoditev presnove v pogojih stresnega stradanja takšna, da slabo zaščiti funkcionalno maso bolnika. V telesu so glukostatični mehanizmi tako učinkoviti, da človek redko umre zaradi hipoglikemije. Vzroki smrti so pogosteje oslabelost dihalnih mišic in imunskega sistema ter posledično okužbe *(11, 12)*.

Onkološki bolnik, ki se zdravi s klasičnimi zdravili za zdravljenje raka, ima že zaradi njihovih učinkov povečano tveganje za zaplete. Nekatera zdravila slabijo imunski sistem. Za učinkovito delovanje imunskega sistema je potrebna zadostna količina virov za sintezo beljakovin, ki so vključene. Če bolnik ne zaužije dovolj beljakovin in je povečana razgradnja beljakovinskih struktur v telesu, tudi zaradi glukoneogeneze, učinkovitost imunskega sistema hitro upade. To pa povzroči še večjo škodo, saj je ta sistem eden ključnih obrambnih mehanizmov proti razvoju raka. Hkrati pa propad imunskega sistema povzroči, da je bolnik, ki je že zaradi učinkov zdravil imunsko os-

labljen, še bolj podvržen okužbam. To stanje prispeva k povečani smrtnosti.

Ob nezadostnem vnosu hranil se preživetje bolnikov drastično zmanjša zaradi vseh zgoraj naštetih dejavnikov. Lahko pa s prilagojeno prehrano in z ustreznim kaloričnim vnosom ublažimo neželene učinke zdravljenja. Bolniku prilagojena prehranska strategija ima pogosto tudi dober učinek na njegovo počutje.

## POST IN RAK

Tako kot postenje sta bila tudi zmanjšanje energijskega vnosa in kalorična restrikcija brez podhranjenosti prepoznana kot močna negenetska dejavnika, ki lahko ščitita pred boleznima, kot sta sladkorna bolezen in rak, s tem pa podaljšata življenjsko dobo oseb. Poleg tega naj bi primeren vnos hranil zniževal tudi ogroženost za nastanek srčno-žilnih bolezni, izboljšal občutljivost na inzulin in mitohondrijsko funkcijo ter zvečal učinkovitost celičnega nadzora presnove preko avtofagije. Vse naštete stvari bi lahko zmanjšale vpliv škodljivih neželenih učinkov kemoterapije, ki jo prejemajo osebe, obolele za rakom. Vseeno pa so *in vivo* raziskave dokazale, da bi za dejansko izboljšanje stanja potrebovali več mesecev kalorične restrikcije, zato ti pristopi niso primerni za osebe, ki so že tako nagnjene k povečani izgubi telesne mase zaradi kemoterapije in raka.

Zgoraj našteti učinki so posledica negativnega uravnavanja signalnih poti hranil, kot so receptor za inzulinu podoben rastni dejavnik in vsi njegovi zaviralci, kot so cJUN končna kinaza (angl. *c-Jun N-terminal kinase*, JNK), ERK (angl. *extracellular signal-regulated kinase*) in PI3K.

*In vitro* raziskave so pokazale, da stradanje poveča izražanje E-kadherinov, ki so vpleteni v razvoj številnih rakov. Njihova izguba je povezana s povečano celično delitvijo in invazivnostjo pljučnega raka.

*In vitro* stradanje in *in vivo* kratkotrajno stradanje znižata ravni rastnih dejavnikov. To znižanje parakrine komunikacije v zdravih celicah zniža aktivnost signalnih poti, namenjenih delitvi, in povzroči zmanjšanje bazalne presnove. Nasprotno pa se rakave celice ne morejo tako hitro prilagajati na postenje. Zato se poskušajo na spremenjeno količino hranil prilagoditi z uravnavanjem avtonomne spudbude rasti in s spremembo svoje presnove, s čimer zagotavljajo neprekinjeno delitev.

*In vitro* in *in vivo* so dokazali, da lahko postenje v kombinaciji s kemoterapijo uravnava celično delitev in apoptozo v različnih vrstah tumorjev z določanjem povečane škodljivosti kemoterapevtikov na rakaste celice.

Mikrookolje tumorja je heterogeno in poleg tumorskih celic vključuje tudi makrofage, fibroblaste, maščobne in endotelijske celice. Med temi so maščobne celice tiste, ki doživijo spremembe med kalorično restrikcijo in telesno vadbo.

Maščobne celice blizu tumorske mase so s tumorjem povezani adipociti. Imajo pomembno vlogo v razvoju raka in lahko pripomorejo h karcinogenezi in invazivnosti tumorja, ker so izvor provnetnih citokinov, kot sta interlevkin-6 (IL-6) in tumor nekrotizirajoči dejavnik α (angl. *tumor necrosis factor*, TNF-α), reaktivne kisikove spojine in matriksnih metaloproteaz. Zaradi tega lahko kalorična restrikcija z vplivom na velikost maščobnih celic uravnava funkcijo tumorskega mikrookolja *(13)*.

Post pred kemoterapijo se je pokazal kot koristen z zmanjšanjem izražanja nekaterih onkogenov, kot so signalne poti retikularni aktivirajoči sistem (angl. *reticular activating system*, RAS) in beljakovinska kinaza B (angl. *protein kinase B*, PKB). Vseeno pa je vloga avtofagije v razvoju raka zapletena, saj je v zdravih celicah tumor zavirajoča, medtem ko je lahko v tumorskih celicah celo povod za dodatno maligno transformacijo. Kalorična restrikcija poveča aktivnost CD8-pozitivnih (angl. *cluster of differentiation*) citotoksičnih limfocitov T in zavira regulatorne

celice T. Dodatno je sposobna spreminjati mikrookolje tumorja s povečanjem dostopnosti kemoterapevtikov do tumorskih celic.

Nekatere raziskave so pokazale, da stradanje poveča izražanje beljakovine p53. Prav tako pa poveča učinek zaviralcev tirozinske kinaze z zavoro mitogen aktivirajoče protein kinazne signalne poti.

Postenje, ki traja 48 ur, poveča občutljivost tumorskih celic na radioterapevtike in kemoterapevtike tako v živalskih modelih kot tudi v tumorskih celicah raka trebušne slinavke. Raziskuje pa se že tudi vpliv t. i. mimetikov kalorične restrikcije, kot sta hidroksicitrat in spermidin, ki brez tveganja za izgubo telesne mase izboljšata učinke radioterapije in kemoterapije preko spodbude avtofagije z deplecijo regulatornih celic T.

Pri vzpostavljanju odnosa do postenja pri zdravljenju raka moramo biti zelo previdni, saj so bolniki z rakom podvrženi podhranjenosti, sarkopeniji in prepogosto tudi napačnim informacijam o uporabi različnih nekontroliranih prehranskih pristopov.

V luči dokazov in glede na popolno pomanjkanje kliničnih podatkov najnovejše klinične smernice za prehransko podporo onkološkim bolnikom navajajo, da post pred kemoterapijo oz. radioterapijo ni priporočen, posebej pa ne pri podhranjenih bolnikih. Dodatna težava nastane, ker lahko določeni bolniki obdobja posta močno podaljšajo in tako kronično zmanjšajo energijski vnos.

Nepravilne, zavajujoče informacije so glavna težava v zvezi s prehrano onkoloških bolnikov. Kljub odsotnosti z dokazi podprtih kliničnih podatkov je na trgu na stotine knjig in še več spletnih strani, ki promovirajo diete za zdravljenje raka.

Za dokončno opredelitev posta kot koristnega oz. škodljivega je ključno opredeliti, ali lahko post vpliva na odgovor, škodljivost, toleranco na zdravljenje, preživetje brez napredka, celokupno preživetje in kvaliteto življenja *(14)*. Brez kliničnih raziskav, ki bodo upoštevale posameznikovo presnovno stanje, značilnosti rakave bolezni in odziv na različne prehranske pristope, je na vprašanje o smiselnosti postenja nemogoče odgovoriti.

## VPLIV POSTENJA NA DEBELOST IN POČUTJE

Ljudje s prekomerno telesno maso velikokrat želijo poseči po hitri izgubi kilogramov z različnimi metodami in oblikami postenja, ki pa imajo na koncu vse primerljiv učinek. Pri zdravih lahko ti prehranski pristopi do neke mere doprinesejo k zmanjšanemu tveganju za srčno-žilne bolezni, znižanju krvnega tlaka in, seveda, tudi k znižanju telesne mase. Pri debelih bolnikih s kroničnimi boleznimi pa so pri uporabi postenja kot nadzornika telesne mase potrebni previdnost, poznavanje posameznikovega presnovnega stanja in zdravniški nadzor *(15)*.

## POSTENJE NA IZMENJUJOČE SE DNI

To postenje (angl. *alternate fasting day*) vključuje dni, v katerih v telo ni vnesene nič energije, in dni, ko je vnos količine energije prepuščen posamezniku. Nekatere raziskave na živalskih modelih so dokazale, da je takšen način prehranjevanja podobno učinkovit pri zniževanju koncentracije inzulina in glukoze kot kalorična restrikcija v daljšem obdobju. Dokazano je bilo, da takšen način postenja znižuje vsaj en glukoregulatorni kazalec, znižajo se tudi vnetni kazalci. Res da ne moremo trditi z gotovostjo, vendar lahko takšen način postenja pripelje do vidne izgube telesne mase *(1)*.

## PRILAGOJENI REŽIMI POSTENJA

Ti režimi dovolijo vnos 20–25 % dnevnih energijskih potreb na dneve posta. Ker je bilo največ raziskav narejenih na dietah 5:2, večina naslednjih izsledkov temelji na teh. Dieta 5:2 pomeni, da je oseba dva nezaporedna dneva v tednu v kaloričnem pomanjkanju, ostalih pet dni pa se prehranjuje, kot ji ustreza.

Dokazali so, da pride do zmanjšanja količine visceralne maščobe, znižanja koncentracije leptina in rezistina ter do povišanja koncentracije adiponektina. Na živalskih modelih se je zmanjšalo število maščobnih celic, znižala pa se je stopnja celične delitve in ravni inzulinu podobnega rastnega dejavnika 1.

Velika večina raziskav, ki je preiskovala takšen način postenja, je dokazala statistično pomembno zmanjšanje telesne mase. Nekaj jih je dokazalo znižanje koncentracije inzulina, izboljšanje vnetnih parametrov in izboljšanje koncentracij lipidov. Vendar pa niso uspeli dokazati znižanja koncentracije glukoze. Sam način prehranjevanja pripelje do znižanja telesne mase, vendar pa ni dokazov, da bi takšen način povzročil večjo izgubo telesne mase kakor navadna kalorična restrikcija *(1)*.

## ČASOVNO OMEJENO HRANJENJE

V živalskih modelih je takšen način prehranjevanja dokazano povzročil zmanjšanje telesne mase, znižanje koncentracij holesterola, trigliceridov, glukoze, inzulina, IL-6 in TNF-α.

Vseeno pa so raziskave poudarile pomembnost sinhroniziranosti hranjenja z dnevnimi ritmi. Živali, ki so imele neomejen dostop do hrane, bogate z maščobami, in so lahko jedle vseh 24 ur, so imele uničen dnevno-nočni ritem. Na drugi strani pa so živali, ki so zaužile enako hrano z isto energijsko vrednostjo, vendar v časovno omejenem obdobju, bile zaščitene pred debelostjo, hiperinzulinemijo, jetrno steatozo in vnetjem.

Kljub težki dokazljivosti veliko raziskav poudarja, da so redni intervali, ko ne uživamo hrane, in prehranjevanje v skladu z dnevnimi ritmi pomembni za ohranjanje optimalnega delovanja presnove.

Organizmi so razvili notranje dnevne ure, ki zagotavljajo, da so fiziološki procesi popolnoma usklajeni. Ti procesi vključujejo izločanje hormonov, fizično koordinacijo in spanje. Kot dnevno-nočni ritem usklajuje suprakjazmatično jedro, so bili podobno oscilatorji najdeni tudi v perifernih tkivih. Največ jih je v jetrih, na katerih se tudi najbolj opazi, v katerem delu dnevnega ritma je oseba. Zatorej lahko neusklajenost med osrednjim in perifernimi oscilatorji pripelje do energijske neuravnovešenosti in povišanega tveganja za kronične bolezni *(1)*.

## POSTENJE, POVEZANO Z RELIGIJO

Mnoge religije spodbujajo postenje za duhovno in fizično izpopolnjenje. Od vseh nam je najbolj poznano postenje v povezavi z ramadanom. Gre za to, da se mora vsak zdrav musliman postiti od zore do mraka, pri tem pa post poleg hrane vključuje tudi tekočine, cigarete in zdravila. Obdobje dnevnega postenja lahko traja od 11 do 22 ur, odvisno od geografske lokacije posameznega muslimana. Večina raziskav je odkrila pomembno znižanje telesne mase, poleg tega so odkrile tudi, da imajo ljudje pri tej vrsti postenja nižje vrednosti glukoze in lipoproteinov majhne gostote. Presenetljivo so se vrednosti lipoproteinov velike gostote povišale le pri ženskah. Pri nekaterih raziskavah so odkrili pomembno nižje koncentracije vnetnih markerjev, kot so C-reaktivna beljakovina (angl. *C-reactive protein*, CRP), IL-6 in TNF-α *(1)*.

Raziskave so pokazale, da je imelo kratkotrajno stradanje večji učinek na znižanje koncentracije glukoze v primerjavi s kalorično restrikcijo, kljub temu pa je pri obeh načinih prišlo do primerljive izgube telesne mase *(16)*.

## VPLIV POSTA NA TELESNO AKTIVNOST

Učinki prehranjevanja na presnovo in telesno aktivnost ostajajo pomembna tema med raziskovalci, kliniki in športniki. Kljub vsem naporom pa se je potrebno zavedati, da so povezave med presnovo in prehranjevanjem kompleksne, zato molekularni mehanizmi še vedno ostajajo neznanka *(4)*.

Med športniki je veliko takih, ki so zaradi verskega prepričanja podvrženi postenju. V času ramadana, torej posta v povezavi z verskim prepričanjem, so preiskovali učinke tega posta na čase sprintov pri športnikih, natančneje nogometaših. Izkazalo se je, da so bili njihovi časi tekov slabši tako pri srednje napornih tekih kot tudi pri sprintih. Razlike v časih niso bile posledice presnovnih razlik, npr. koncentracije glukoze, koncentracije laktata v krvi in fiziološkega učinka (ocenjevali so ga preko merjenja srčnega utripa). Dokazano je bilo, da je negativni učinek postenja zaradi ramadana posledica negativnega placeba. Nekatere raziskave so dokazale, da športniki oz. nogometaši v večini raziskav znižajo submaksimalno intenziteto za ohranjanje energije za bolj kritične trenutke, ko je nujen odziv visoke intenzitete. Kljub temu da sprinti sestavljajo le približno 2 % vse dolžine, ki jo nogometaši pretečejo med tekmo, je ne smemo zanemariti, ker najpogosteje sprintu sledi priložnost za doseg zadetka. Iz tega sledi, da ima postenje negativne učinke na nogometno učinkovitost.

To hitro poslabšanje nastopa težko povežemo s fiziološko utrujenostjo zaradi popolne izgube notranjih podlag, hude izsušitve in presnovnih motenj v mišicah. Najverjetneje gre za zavestno oz. nezavestno prilagoditev igralcev v fazi posta.

Dokazali so tudi, da razlike v časih med postom niso posledica sprememb v elektromiografskih potencialih. Raziskujejo tudi možnost, da bi bil vzrok slabšim časom sprintov pomanjkanje mišičnega glikogena, saj so odkrili, da je približno 50 % mišičnih vlaken popolnoma oz. skoraj popolnoma brez glikogena.

Izsušitev lahko slabo vpliva na mišično funkcijo preko zmanjšanja sposobnosti osrednjega živčnega sistema za rekrutacijo motoričnih enot. Ker športnikom med ramadanom ni bilo dovoljeno piti, so prišli na vadbo v začetnem stanju izsušitve. Med samo izvedbo sprintov so postali še bolj izsušeni. To je povzročilo, da so postali termoregulatorni mehanizmi manj učinkoviti, kar je lahko povzročilo slabše rezultate.

Daljša vadba v toplem okolju lahko povzroči povečanje temperature jedra, ki lahko poleg slabših rezultatov pripelje tudi do hujših zdravstvenih zapletov ali celo do smrti *(16)*.

Redna aerobna vadba izboljša presnovo v številnih različnih perifernih tkivih: skeletne mišice, jetra, maščobno tkivo. Obdobje posta v skeletni mišici, ki se krči, pospeši uporabo prostih maščobnih kislin in znotrajmišičnih trigliceridov, kar zavre glukozno presnovo. Poleg tega dolgotrajna vadba zviša aktivnost mitohondrijskih encimov, kar pomeni, da racionalna vadba v času brez vnosa glukoze spodbudi prilagoditve za učinkovitejšo izrabo goriva.

Prehrana, bogata z ogljikovimi hidrati, izboljša dolgotrajno aerobno vadbo. Nejasen pa je vpliv alternativnih strategij hranjenja, npr. beljakovinsko bogate hrane, revne z ogljikovimi hidrati. Pri dolgih aerobnih vadbah (nad 60 minut) večina raziskav potrjuje, da hranjenje pred vadbo izboljšuje rezultate. Vendar pri kratkotrajnih vadbah razlik v rezultatih med stradanjem in hranjenjem ni.

Pri anaerobnih vadbah vnos ogljikovih hidratov poveča čas do izčrpanja v primerjavi s stradanjem. Kljub vsemu velikih razlik pri visokointenzivnem intervalnem treningu, kjer bi prehranski status vplival na rezultate, ni.

Do neke mere je pomembno vprašanje v športni prehrani tudi sestava in glikemični indeks obroka. Največ raziskav pravi, da vnos ogljikovih hidratov z nizkim oz. srednjim glikemičnim indeksom izboljša podaljšano aerobno kapaciteto v primerjavi z vadbo ob postenju. Vzdržljivostna sposobnost bi lahko bila izboljšana zaradi povišane oksidacije maščob in upočasnjenega prestopa glukoze v krvni obtok *(4)*.

## ZAKLJUČEK

Navdušenje nad postenjem močno narašča, kljub temu pa klinično podprti dokazi močno zaostajajo za potrebami. Malo je zadovoljivih raziskav, narejenih na ljudeh, tiste, ki so, pa so nekontrolirane. Poleg tega so nekatere raziskave prišle pri nekaterih točkah do povsem nasprotujočih si rezultatov. Tema postenja je za današnje raziskave zanimiva, vendar pa je zaradi zahtevnosti in pogojev, ki so raziskovalcem na voljo, enostavno preobsežna. To gre pripisati potrebam personalizacije posamezne raziskave za vsako osebo, vključeno v raziskavo. Zraven so še neštete kombinacije genetike in mikrobiote, ki močno vplivajo na presnovo človeka. Vse pogosteje se zato pojavlja vprašanje, koliko postenja je še v dobrobit zdravju in kje se meja med koristnim in škodljivim prevesi v škodljivo *(17)*. Pri bolnikih pa postenje močno prispeva k razvoju podhranjenosti in manj učinkovitemu obvladovanju specifičnih bolezenskih težav.

## LITERATURA


1. Patterson RE, Laughlin GA, Sears DD, et al. Intermittent fasting and human metabolic health. J Acad Nutr Diet. 2015; 115 (8): 1203–12.
2. Wikipedia: fasting [internet]. San Francisco: Wikipedia; c2014–2018 [citirano 2018 Jul 14]. Dosegljivo na: https://en.wikipedia.org/wiki/Fasting
3. Soeters PB, Allison SP, Sobotka L. Enostavno in stresno stradanje. In: Rotovnik Kozjek N, Kogovšek K, Oražem M, eds. Klinična prehrana 1. 1st ed. Ljubljana: Slovensko združenje za klinično prehrano, Ministrstvo za zdravje Republike Slovenije; 2017. p. 141–5.
4. Aird TP, Davies RW, Carson BP. Effects of fasting vs fed – state exercise on performance and post-exercise metabolism: a systematic review and meta-analysis. Scand J Med Sci Sports. 2018; 28 (5): 1476–93.
5. Omodeia D, Fontana L. Calorie restriction and prevention of age-associated chronic disease. FEBS Lett. 2011; 585 (11): 1537–42.
6. Canceractive: Fasting, calorie restriction and cancer [internet]. Wirall: Cancer active; c2013–2018 [citirano 2018 Jul 23]. Dosegljivo na: https://www.canceractive.com/cancer-active-page-link.aspx?n=3408&title=Fasting-To-Cure-Cancer
7. Breastcancer.org: What to know about diets that claim to cure cancer [internet]. Ardmore: Breastcancer.org; c1999–2017 [citirano 2018 Jul 1]. Dosegljivo na: http://www.breastcancer.org/tips/nutrition/during_treat/diet_warnings
8. Prevention: doctor's quest to heal his own cancer with food [internet]. New York City: Hearst; c2009–2018 [citirano 2018 Jul 1]. Dosegljivo na: https://www.prevention.com/food/food-remedies/one-doctors-personal-food-cures-cancer
9. David SF. Cancer metabolism: feeding a worm to starve a tumor. Curr Biol. 2013; 23 (13): 557–9.
10. Črne-Finderle N, Zorec R. Lastnosti neoplastičnih celic, invazivnost in metastaziranje. In: Ribarič S, ed. Temelji patološke fiziologije. 3th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2014. p. 127–33.
11. Nasrah R, Kambalian M, Van DerBorch C, et al. Defining the role of dietary intake in determining weight change in patients with cancer cachexia. Clinical Nutr. 2018; 37 (1): 235–41.
12. Pirkmajer S, Marš T, Grubič Z. Stradanje. In: Ribarič S, ed. Temelji patološke fiziologije. 3th ed. Ljubljana: Medicinska fakulteta, Inštitut za patološko fiziologijo; 2014. p. 67–75.
13. Cangemi A, Fanale D, Rinaldi G, et al. Dietary restriction: could it be considered as speedbump on tumor progression road? Tumor Biol. 2016; 37 (6): 7109–18.
14. Caccialanza R, Cereda E, De Lorenzo F, et al. To fast, or not to fast before chemotherapy, that is the question. BMC Cancer. 2018; 18 (337): 1–4.
15. Kovač Blaž M, Švab I. A multidisciplinary approach to treating obesity in a community health centre. Zdr Varst. 2015; 54 (4): 252–8.
16. Aziz AR, Che Muhamad AM, Roslan SR, et al. Poorer intermittent sprint performance in Ramadan-fasted muslim footballers despite controlling for pre-exercise dietary intake, sleep and training load. Sports. 2017; 5 (1): 1–20.
17. Horne BD, Muhlestein JB, Anderson JL. Health effects of intermittent fasting: hormesis or harm? A systematic review. Am J Clin Nutr. 2015; 102 (2): 464–70.

Domen Vozel[1*], Bojana Uršič[2*], Metoda Lipnik-Štangelj[3]

# Farmakološko zdravljenje debelosti

## *Pharmacological Treatment of Obesity*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: debelost, orlistat, liraglutid, bupropion, naltrekson, lakota, hlepenje

Debelost predstavlja veliko javnozdravstveno težavo, zaradi katere se intenzivno iščejo možnosti farmakološkega zdravljenja. V članku so predstavljene učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje debelosti. Podrobneje so opisane tiste, ki so avtorizirane v državah Evropske unije in so na voljo tudi pri nas. Opisane so tudi signalne poti, ki so vključene v uravnavanje debelosti in predstavljajo potencialno mesto delovanja novih učinkovin za zdravljenje debelosti. Zdravljenje debelosti z zdravili je namreč še vedno manj učinkovito od konzervativnih načinov zdravljenja in predstavlja zgolj dopolnilno možnost uravnavanja telesne mase.

## ABSTRACT

KEY WORDS: obesity, orlistat, liraglutide, bupropion, naltrexone, hunger, craving

Obesity is a major public health problem, which is why we intensively seek possibilities for pharmacological treatment. The article presents the active substances used to treat obesity; more thoroughly are described those that are authorized in the countries of the European Union and are also available in our country. Signal pathways which are included in the regulation of obesity are also described. They represent a potential site of action of new active substances for the treatment of obesity. Treatment of obesity with medicines is still less effective than conservative treatments and is merely a complementary option of weight management.


[1*] Domen Vozel, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; domen.vozel@gmail.com
[2*] Bojana Uršič, dr. med., Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Vrazov trg 2, 1000 Ljubljana; bojanca.ursic@gmail.com
[3] Prof. dr. Metoda Lipnik-Štangelj, dr. med., mag. farm., Inštitut za farmakologijo in eksperimentalno toksikologijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, Korytkova ulica 2, 1000 Ljubljana; metoda.lipnik-stangelj@mf.uni-lj.si
* Avtorja si delita mesto prvega avtorja.

## UVOD

Debelost je bolezen, ki je dogovorno opredeljena z indeksom telesne mase (ITM), večjim od 30 kg/m$^2$. Zaradi razširjenosti je dosegla pandemične razsežnosti. Njena pogostnost ne narašča le v razvitih, temveč tudi v razvijajočih se deželah. Letno prispeva k več kot 3,5 milijonom smrti ter je resna javnozdravstvena in klinična težava. Zaradi manjše storilnosti, slabših socialnih stikov in večjih stroškov zdravljenja debelih predstavlja tudi veliko socialno-ekonomsko breme. Skrb vzbujajoč je porast debelosti pri otrocih in mladostnikih. Prekomerna telesna masa je predstopnja debelosti, zato prav tako vzbuja skrb. Opredeljena je z ITM ≥ 25 kg/m$^2$ *(1)*.

Odkar so se ljudje začeli zavedati posledic debelosti na zdravje posameznika in družbo, znanost stremi k razvoju naprednejših in enostavnejših načinov zdravljenja debelosti oz. kontrole telesne mase. Mednje spada tudi zdravljenje debelosti z zdravili, ki pa žal ni tako učinkovito kot konzervativni ukrepi za zmanjševanje telesne mase. Osnovo zdravljenja tako še vedno predstavlja uživanje primerne uravnotežene prehrane skupaj z drugimi dejavniki življenjskega sloga, ki podpirajo zdravje, to sta predvsem gibanje in dobra higiena spanja. Tudi kirurški posegi so bolj učinkoviti od farmakoloških načinov zdravljenja debelosti. Čeprav so povezani s tveganjem za kirurške zaplete, je neposredno tveganje relativno nizko, o dolgoročnih posledicah na zdravje posameznika še nimamo dobrih podatkov. Uporaba zdravil za zdravljenje debelosti je povezana tudi z različnimi neželenimi učinki, ki lahko v redkih primerih celo ogrožajo življenje. Zaradi vsega navedenega je farmakološko zdravljenje debelosti dobilo mesto dopolnilnega zdravljenja, ki sledi konzervativnim ukrepom *(2)*.

Namen članka je predstaviti učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje debelosti, in podrobneje opisati tiste, ki imajo dovoljenje za promet v državah članicah Evropske unije (EU).

## MEHANIZMI NASTANKA OBČUTKOV LAKOTE IN SITOSTI

Za razumevanje farmakološkega zdravljenja debelosti je potrebno poznavanje fizioloških procesov, ki uravnavajo občutke lakote in sitosti, zato predstavljamo njihove osnove. Spomnimo se načela, ki pravi, da je za dolgoročno ohranjanje telesne mase in njene zdrave sestave potrebna ničelna bilanca med vnosom in porabo energije oz. hranil. Pozitivna bilanca povzroči izgradnjo funkcionalnih tkiv s povečanjem funkcionalne mase in skladiščenje zalog energije, zlasti v obliki maščob. Slednje povzroči nastanek debelosti z zapleti. Negativna bilanca pa povzroči porabo zalog energije z zmanjšanjem telesne mase, izstradanjem in smrtjo. Za zagotavljanje ničelne bilance so pomembni trije kratkoročni subjektivni občutki; lakota, apetit in sitost, ki imajo pomembno vlogo pri dolgoročnem uravnavanju telesne mase in sestave. Lakota je obrambni odziv, ki nastopi skupaj s hlepenjem (angl. *craving*) po hrani, iskanjem hrane, vznemirjenostjo in različnimi telesnimi znaki, kot je npr. ritmično krčenje želodca. Če je iskanje hrane uspešno, nastopi sitost. Apetit ni sinonim za lakoto, vendar je prav tako ključen subjektiven občutek, ki posameznika spodbudi k izbiri zanj primerne in raznovrstne hrane. V primerjavi z lakoto in sitostjo je apetit rezultat delovanja višjih možganskih struktur, zlasti amigdale in prefrontalne skorje. Ti deli možganov vplivajo na centre za lakoto in sitost v hipotalamusu. V amigdali se nahaja olfaktorno nitje, zato nas ne preseneča, da vonj hrane pri nekaterih posameznikih sproži lakoto, pri drugih pa sitost *(3)*.

Lakota, sitost in apetit so rezultat več vrst signalov *(3)*:

- Nevrosenzorični signali iz prebavnega trakta, ki nastanejo zaradi raztega želodčne stene, povzročijo občutek sitosti.
- Kemični signali hranil v krvi: glukoza, aminokisline in maščobne kisline povzročijo občutek sitosti.

- Signali gastrointestinalnih hormonov: peptid YY, holecistokinin, glukagonu podoben peptid in inzulin povzročijo občutek sitosti, grelin pa občutek lakote.
- Signali hormonov maščobe: leptin povzroča občutek sitosti.
- Signali iz višjih možganskih struktur (amigdala, prefrontalna skorja): videz, vonj, okus in pretekle osebne izkušnje z določeno hrano pri posamezniku spodbudijo občutke lakote, apetita ali sitosti.

Vsi signali se stekajo v jedra hipotalamusa, ki so specializirana za uravnavanje lakote in sitosti. Lateralna jedra služijo kot center za lakoto oz. hranjenje, ventromedialna jedra pa kot center za sitost. Za uravnavanje vnosa hrane so pomembni še paraventrikularno, dorzomedialno in arkuatno jedro hipotalamusa. Arkuatno jedro ima pomembno vlogo, saj je v njem velika gostota receptorjev za različne hormone in živčne prenašalce. Tisti, ki po vezavi na receptor v hipotalamusu povzročijo občutek lakote, so oreksini, tisti, ki povzročijo sitost, pa anoreksini (tabela 1) *(3)*. Signalne poti oreksinov in anoreksinov predstavljajo mesto delovanja zdravil za zdravljenje debelosti.

Občutek lakote pri posamezniku povzroči povečan vnos hranil, zmanjšano aktivnost simpatičnega živčnega sistema in zmanjšano porabo energijskih zalog, predvsem maščob. Zmanjšana aktivnost simpatičnega živčnega sistema je posledica zavore solitarnega jedra. Nasprotno so posledice občutka sitosti zmanjšan vnos hranil, povečana aktivnost simpatičnega živčnega sistema in povečanje porabe energijskih zalog *(3)*. Poleg tega povečana aktivnost simpatičnega sistema na periferiji upočasni prebavo in absorpcijo hranil. Zaradi vsega navedenega se mnogo učinkovin, ki spodbujajo simpatični živčni sistem, pojavlja na črnem trgu kot sredstva za hujšanje. Tveganje hudih neželenih učinkov, kot sta npr. povišan krvni tlak ali akutni miokardni infarkt, v teh primerih močno presega koristi uporabe takšnih izdelkov.

**Tabela 1.** Pregled nekaterih hormonov, živčnih prenašalcev in drugih molekul, ki so udeležene v uravnavanju hranjenja *(3)*. AGRP – aguti sorodna beljakovina (angl. *agouti-related peptide*), α-MSH – α-melanocite stimulirajoči hormon (angl. *α-melanocyte-stimulating hormone*), CART – s kokainom in amfetaminom uravnavani primarni transkript (angl. *cocaine- and amphetamine-regulated transcript*), CRH – kortikoliberin (angl. *corticotropin-releasing hormone*), GABA – γ-aminomaslena kislina (angl. *γ-aminobutyric acid*), GLP – glukagonu podobni peptid (angl. *glucagon-like peptide*), MCH – melanin-koncentrirajoči hormon (angl. *melanin-concentrating hormone*).

| Oreksini | Anoreksini |
|---|---|
| nevropeptid Y | α-MSH[a] |
| AGRP | leptin |
| MCH | serotonin[a] |
| oreksin A in B | noradrenalin[a] |
| endorfini[a] | CRH |
| galanin | inzulin[a] |
| glutamat in GABA[a] | holecistokinin |
| kortizol | GLP[a] |
| grelin | CART |
| endokanabinoidi | peptid YY |

[a] Snovi, na katerih delovanje že vplivamo pri zdravljenju debelosti z zdravili.

## PREGLED UČINKOVIN ZA FARMAKOLOŠKO ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

Zdravila za zdravljenje debelosti delimo glede na mesto delovanja v centralno in periferno delujoča.

### Centralno delujoča zdravila za zdravljenje debelosti

Centralno delujoča zdravila so neposredni zaviralci lakote ali spodbujevalci sitosti. Pravimo jim tudi anorektiki *(2)*. Delimo jih na spodbujevalce amfetaminskega tipa in neamfetaminske zaviralce lakote oz. spodbujevalce sitosti.

#### Spodbujevalci amfetaminskega tipa

Spodbujevalci amfetaminskega tipa predstavljajo večino centralno delujočih zdravil. Po kemijski sestavi, mehanizmih delovanja in učinkih so podobni amfetaminu. Mednje spadajo metamfetamin, fentermin, fendimetrazin, benzfetamin in dietilpropion *(4–9)*.

Vsi spodbujevalci amfetaminskega tipa se vežejo na prenašalce monoaminov, zaradi česar pride do zavore ponovnega privzema monoaminov v presinaptično živčno celico in vezikle. Poveča se tudi sproščanje monoaminov v sinapso, kar vodi do povečanja koncentracije monoaminov v sinapsi *(4)*.

Spodbujevalci amfetaminskega tipa se med seboj razlikujejo po specifičnosti vezave na različne vrste transportnih beljakovin: noradrenalinske, dopaminske in serotoninske *(4)*. Noradrenalin in serotonin sta anoreksina, zato povišanje njunih koncentracij v sinapsah hipotalamičnih centrov za lakoto in sitost zmanjša občutek lakote oz. spodbudi sitost (tabela 1) *(3)*. Po drugi strani pa visoke sinaptične koncentracije dopamina povzročijo simptome in znake shizofrenije, relaps shizofrenije ter odvisnosti, slednje zaradi aktivacije mezokortikolimbičnega sistema nagrajevanja. Pri zdravljenju z anorektiki se zato želimo izogniti visokim sinaptičnim koncentracijam dopamina, zato mora biti vpliv na dopaminske transportne beljakovine čim manjši *(4)*.

Najpogostejši neželeni učinki spodbujevalcev amfetaminskega tipa so posledica prekomerne aktivacije simpatičnega živčevja zaradi povišanja sinaptičnih koncentracij noradrenalina. To so povišan krvni tlak, nespečnost, tremor, redkeje spontana znotrajmožganska krvavitev, ki je posledica povišanega krvnega tlaka, in povišan tlak v pljučnih arterijah. Slednji je bil tudi vzrok opustitve amfetaminu podobnih spodbujevalcev za zdravljenje prekomerne telesne mase in debelosti v EU *(10)*.

#### Neamfetaminski zaviralci lakote oz. spodbujevalci sitosti

Med neamfetaminske zaviralce lakote oz. spodbujevalce sitosti spadajo lorkaserin, topiramat in kombinacija bupropiona in naltreksona.

Neželeni učinki so zaradi različnih mehanizmov delovanja drugačni kot pri spodbujevalcih amfetaminskega tipa. Pri uporabi lorkaserina, ki je agonist serotoninskih receptorjev 5-$HT_{2C}$ (angl. *5-hydroxytryptamine 2c receptor*), se lahko pojavijo hipoglikemija, anemija, glavobol in evforija. Topiramat vpliva na prepustnost napetostno-odvisnih natrijevih in kalcijevih kanalčkov ter z vezavo na receptorje za γ-aminomasleno kislino tipa A povečuje učinke γ-aminomaslene kisline, zato se uporablja tudi kot protiepileptično zdravilo. Njegova uporaba pa lahko povzroči tudi zaprtje, vnetje žrela, nespečnost, parestezije, motnje razpoloženja, kserostomijo in motnje spanca *(11–13)*. Značilnosti kombinacije bupropiona in naltreksona so opisane v nadaljevanju članka.

### Periferno delujoča zdravila za zdravljenje debelosti

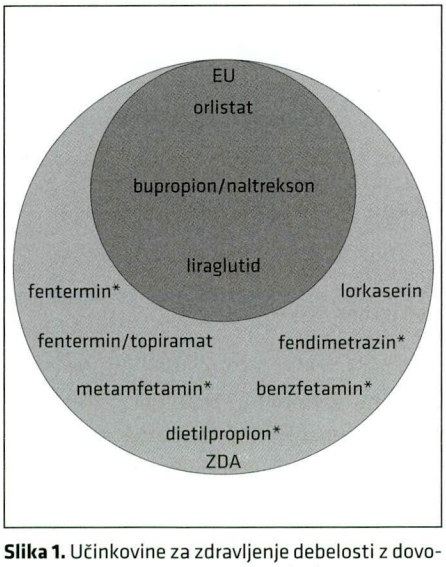
Periferno delujoča zdravila za zdravljenje debelosti nimajo neposrednega učinka na centre za lakoto in sitost v hipotalamusu. V EU imata trenutno dovoljenje za promet dve zdravili iz te skupine, ki vsebujeta or-

listat in liraglutid. Orlistat je po mehanizmu delovanja močan zaviralec želodčnih in črevesnih lipaz, liraglutid pa je analog glukagonu podobnega peptida-1 (angl. *glucagon-like peptide-1*, GLP-1) *(14–16)*. Obe zdravili sta podrobneje opisani v nadaljevanju.

## DOSTOPNOST ZDRAVIL ZA ZDRAVLJENJE DEBELOSTI

Dostopnost zdravil za zdravljenje debelosti se v EU in ZDA nekoliko razlikuje, predvsem zaradi opustitve amfetaminu podobnih spodbujevalcev za zdravljenje prekomerne telesne mase in debelosti v EU (slika 1).

Poleg navedenih pa se za zdravljenje debelosti uporabljajo tudi nekatere učinkovine, katerih uporaba je odobrena za druge indikacije in ne za zdravljenje debelosti (»off-label« uporaba). V tabeli 2 so prikazane vse učinkovine za zdravljenje debelosti, ki imajo trenutno dovoljenje za promet v EU, in tiste, ki se za zdravljenje debelosti uporabljajo brez odobritve te indikacije.




**Slika 1.** Učinkovine za zdravljenje debelosti z dovoljenjem za promet v Evropski uniji (EU) in ZDA. Manjši krog ponazarja učinkovine, ki so avtorizirane za zdravljenje debelosti v državah članicah EU, večji krog pa v ZDA. * – spodbujevalci amfetaminskega tipa.

## PODROBEN OPIS UČINKOVIN, KI SO AVTORIZIRANE V EVROPSKI UNIJI

### Orlistat

Orlistat deluje kot zaviralec lipaz v prebavilih. Po peroralnem zaužitju se kovalentno veže na želodčne in pankreatične lipaze ter s tem zavre njihovo hidrolitično delovanje. Neaktivne lipaze niso zmožne cepiti trigliceridov na glicerol in proste maščobne kisline, zato je njihova absorpcija zavrta. Zaradi nepopolne zavore absorpcije maščob (do 25 %) pa mora posameznik za zmanjšanje telesne mase zmanjšati tudi dnevni vnos maščob (delež maščob v hrani naj bo manjši od 67 g maščob dnevno) in ostalih makrohranil (ogljikovih hidratov, beljakovin) ter upoštevati konzervativne ukrepe zmanjševanja telesne mase.

Indikaciji za uporabo orlistata sta *(14)*:

- prekomerna telesna masa s ali brez sočasnih dejavnikov tveganja (srčno-žilni zapleti, sladkorna bolezen, prediabetes itd.) in
- debelost s ali brez sočasnih dejavnikov tveganja.

Orlistat lahko uporabljajo samo odrasli, in sicer v odmerku 60 mg trikrat dnevno. Jemlje se v obliki tablet ali kapsul, med ali pred vsakim glavnim obrokom, lahko tudi do eno uro po njem. V kolikor glavni obrok ne vsebuje maščob, se lahko odmerek izpusti. Če se v 12 tednih telesna masa ne zniža za vsaj 5 % izhodiščne telesne mase, je zdravljenje potrebno prekiniti. Zdravljenje z orlistatom ne sme trajati več kot pol leta.

Absorpcija v prebavilih je pri jemanju orlistata spremenjena, zato se lahko zmanjša učinek peroralnega jemanja nekaterih drugih zdravil. Previdnost je potrebna zlasti pri kombinacijah orlistata s ciklosporinom, peroralnimi antikoagulanti, amjodaronom, akarbozo in protiepileptičnimi zdravili. Zaradi slabše absorpcije maščobotopnih vitaminov A, D, E in K je smiselno njihovo dodajanje hrani dve uri po glavnem obroku ali pred spanjem.

**Tabela 2.** Učinkovine, ki se uporabljajo za zdravljenje debelosti v Evropski uniji *(13, 14, 16, 17)*. α-MSH – α-melanocite stimulirajoči hormon (angl. *α-melanocyte-stimulating hormone*), AMPA – α-amino-3-hidroksi-5-metil-4-izoksazolpropionska kislina (angl. *α-amino-3-hydroxy-5-metyl-4-isoxazolepropionic acid)*, GABA – γ-aminomaslena kislina (angl. *γ-aminobutyric acid*), GLP-1R – receptor za glukagonu podoben peptid-1 (angl. *glucagon-like peptide-1 receptor*), ITM – indeks telesne mase, POMC – proopiomelanokortin (angl. *proopiomelanocortin)*.

| Ime učinkovine | Mehanizem delovanja in učinki | Odobrene indikacije |
|---|---|---|
| orlistat | • zaviranje želodčnih in pankreatičnih lipaz<br>• zmanjša absorpcijo glicerola in maščobnih kislin | • debelost<br>• prekomerna telesna masa s sočasnimi dejavniki tveganja |
| liraglutid | • aktivacija GLP-1R na periferiji spodbudi tvorbo in izločanje inzulina<br>• zavre izločanje glukagona<br>• aktivacija GLP-1R v hipotalamusu zmanjša občutek lakote | • debelost<br>• prekomerna telesna masa s sočasnimi dejavniki tveganja |
| bupropion in naltrekson | • bupropion: zaviranje privzema noradrenalina in dopamina, kar vodi v večje izločanje anoreksina α-MSH iz POMC živčnih celic hipotalamusa<br>• naltrekson: podaljšanje izločanja α-MSH zaradi zavore μ-opioidnih receptorjev na POMC živčnih celicah | • debelost<br>• prekomerna telesna masa s sočasnimi dejavniki tveganja |
| topiramat[a] | • okrepitev prenosa GABA<br>• zavora napetostno-odvisnih natrijevih in kalcijevih kanalčkov in AMPA receptorjev v centralnem živčevju<br>• neposredno zmanjšan občutek lakote | • epileptični napadi<br>• migrena |
| eksenatid[a] | • aktivacija GLP-1R na periferiji spodbudi tvorbo in izločanje inzulina ter zavre izločanje glukagona<br>• aktivacija GLP-1R v hipotalamusu zmanjša občutek lakote | • sladkorna bolezen tipa 2 |
| bupropion[a] | • zaviranje privzema noradrenalina in dopamina, kar vodi v večje izločanje anoreksina α-MSH iz POMC živčnih celic hipotalamusa | • depresija<br>• odvisnost od kajenja |
| metformin[a] | • zaviranje glukoneogeneze v jetrih<br>• povečana občutljivost tkiv na inzulin in leptin<br>• manjše kopičenje maščob<br>• neposredno zmanjšan občutek lakote | • sladkorna bolezen tipa 2<br>• sindrom policističnih ovarijev |

[a] Zdravila, ki se za zdravljenje debelosti uporabljajo izven odobrenih indikacij (»off-label«).

Orlistat nima dokazanega sistemskega delovanja in ne vpliva na centre lakote in sitosti v hipotalamusu, zato spada med periferno delujoče učinkovine za zdravljenje debelosti. Posledično so neželeni učinki najpogosteje povezani z zapleti v prebavilih. V začetku jemanja orlistata se po 24–48 urah v blatu poviša količina neprebavljenih maščob, zato so steatoreja, oljnat izcedek, bolečine v trebuhu, flatulenca, driska in nujno odvajanje blata zelo pogosti (≥ 10 % bolnikov). Bolnik med jemanjem zdravila ne sme uživati preveč maščob, saj le-te stanje še poslabšajo. Zelo pogosti so tudi glavobol, okužbe zgornjih dihal, gripa in hipoglikemija (pri bolnikih s sočasno sladkorno boleznijo tipa 2). Orlistat je kontraindiciran pri dojenju, saj ni znano ali prehaja v mleko,

ter pri kroničnem malabsorpcijskem sindromu, holestazi in znani preobčutljivosti na zdravilo. Pri uporabi orlistata med nosečnostjo je potrebna previdnost *(14, 15)*.

## Liraglutid

Liraglutid je acilirani analog humanega GLP-1, zato spada med inkretinske mimetike *(16)*. Endogeni GLP-1 nastane v črevesju in se izloča v splanhnični krvni obtok po zaužitju hrane. V trebušni slinavki se veže na receptor glukagonu podobnega peptida-1 (angl. *glucagon-like peptide-1 receptor*, GLP-1R), kjer spodbuja tvorbo in izločanje inzulina po obroku ter zavre izločanje glukagona na tešče. Znižuje serumsko koncentracijo glukoze po obroku in na tešče *(3)*. GLP-1 deluje tudi neposredno zaščitno na β-celice trebušne slinavke. Dokazano je, da GLP-1 in inzulin zavirata lakoto zaradi vpliva na centre za lakoto in sitost v hipotalamusu, kjer so receptorji za inzulin in GLP-1 *(3, 16)*.

Zaradi naštetih fizioloških učinkov GLP-1 so agonisti GLP-1R (dulaglutid, eksenatid, liksizenatid) in strukturni analogi GLP-1 (liraglutid) v EU avtorizirani za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2, prekomerne telesne teže in debelosti. Liraglutid tako spada v farmakoterapevtsko skupino zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni *(18)*.

Liraglutid ima 97 % ujemanje aminokislinskega zaporedja glede na endogeni GLP-1, zato je njegova afiniteta za vezavo na receptorje GLP-1R skoraj popolna. To ga loči od drugih agonistov GLP-1R, ki imajo manjšo afiniteto in so tudi manj učinkoviti. 3 % aminokislinsko neujemanje liraglutida zadostuje, da je bolj odporen na razgradnjo z dipeptidil-peptidazami, to so encimi, ki deaktivirajo GLP-1. Razpolovni čas liraglutida se v primerjavi z GLP-1 podaljša z dveh minut na 10–12 ur, zato se lahko liraglutid jemlje enkrat dnevno, nevezano na obrok hrane. Zaradi denaturacije liraglutida v želodčnem soku je potrebna podkožna aplikacija z injekcijskim peresnikom *(16, 19)*.

Liraglutid je poleg zdravljenja sladkorne bolezni tipa 2 indiciran za uporabo pri odraslih *(16)*:

- s prekomerno telesno maso in sočasnimi dejavniki tveganja (prediabetes, sladkorna bolezen, obstruktivna nočna apneja, povišan krvni tlak, dislipidemija) in
- z debelostjo s sočasnimi dejavniki tveganja ali brez.

Hkrati mora oseba upoštevati navodila o redni telesni aktivnosti in nizkokalorični dieti z zmanjšanim vnosom maščob *(16)*.

Zdravljenje z liraglutidom se začne v obliki podkožnih injekcij po 0,6 mg liraglutida enkrat dnevno. Nato vsakih sedem dni odmerek povečamo za 0,6 mg. Po štirih tednih začetnega sledi vzdrževalno zdravljenje s 3 mg odmerkom. Edina kontraindikacija za zdravljenje z liraglutidom je znana preobčutljivost nanj. Pri sočasnem jemanju drugih zdravil za zdravljenje sladkorne bolezni (inzulin, sulfonilsečnine) je potrebna previdnost zaradi nevarnosti hipoglikemije, pri sočasnem jemanju varfarina pa je potrebno pogostejše spremljanje protrombinskega časa. Sočasno jemanje agonistov GLP-1R ni dovoljeno. Liraglutida se ne sme jemati med nosečnostjo, dojenjem in po akutnem vnetju trebušne slinavke. Najpogostejši neželeni učinki so slabost, bruhanje, driska in zaprtje, ki pa redko privedejo do prekinitve zdravljenja. Zdravljenje se prekine, če v 12 tednih zdravljenja s 3 mg dnevnim odmerkom ni prišlo do zmanjšanja izhodiščne telesne mase za 5 % *(16)*.

## Kombinacija bupropiona in naltreksona

Bupropion in naltrekson spadata med neamfetaminske zaviralce apetita s centralnim delovanjem (sta anorektika). Bupropion je šibek zaviralec ponovnega privzema noradrenalina in dopamina. V arkuatnem jedru hipotalamusa spodbuja izločanje α-melanocite-stimulirajočega hormona (angl. *α-melanocyte-stimulating hormone*, α-MSH)

(anoreksin) iz proopiomelanokortinskih (angl. *proopiomelanocortin*, POMC) živčnih celic (tabela 1). Hkrati se iz POMC živčnih celic izloči β-endorfin (oreksin), ki preko vezave na μ-opioidne receptorje zavre izločanje α-MSH. Naltrekson je antagonist μ-opioidnih receptorjev in podaljša izločanje in učinek α-MSH, zato je njegov učinek pri zdravljenju debelosti komplementaren bupropionu *(13)*. Obe učinkovini se sicer samostojno uporabljata za zdravljenje duševnih motenj.

Indikacije za zdravljenje s kombinacijo bupropiona in naltreksona so enake kot za liraglutid. Zdravilo se jemlje v obliki tablet, ki vsebujejo 78 mg bupropiona in 7,2 mg naltreksona. Podobno kot pri liraglutidu je zdravljenje sestavljeno iz začetnega in vzdrževalnega. Prvi teden bolnik jemlje eno tableto zjutraj, drugi teden odmerku doda eno tableto zvečer, tretji teden doda eno tableto zjutraj in četrti teden doda eno tableto zvečer. Nato sledi vzdrževalno zdravljenje, ki je sestavljeno iz dnevnega odmerka štirih tablet (dve zjutraj in dve zvečer). Zdravljenje se prekine, če v 16 tednih jemanja tablet bolnik ni izgubil vsaj 5 % izhodiščne telesne mase.

Zaradi delovanja na osrednje živčevje je kombinacija bupropiona in naltreksona kontraindicirana pri tumorjih osrednjega živčnega sistema, epileptičnih napadih in akutni odtegnitvi od alkohola, benzodiazepinov ali opiatov. Kontraindikacije za uporabo so tudi duševne motnje (bipolarna duševna motnja, bulimija ali anoreksija nervoza) in kronično zdravljenje z učinkovinami, ki delujejo na osrednje živčevje (opioidi, zaviralci monoamin-oksidaze, bupropion, naltrekson). Kontraindikacije so tudi znana preobčutljivost na učinkovini, povišan krvni tlak, huda ledvična in jetrna okvara.

Neželeni učinki so najpogosteje nevrološkega izvora, slabost, bruhanje, glavobol, zaprtje, omotica in suha usta. Pojavijo se pri manj kot 10 % bolnikov. Pri sočasnem jemanju zdravil, ki se presnavljajo prek encimskega sistema citokrom P450, lahko pride do spremenjene učinkovitosti kombinacije bupropiona in naltreksona. Kombinacija nima vpliva na vožnjo in upravljanje s stroji. Med nosečnostjo in dojenjem njena uporaba ni dovoljena. Zaradi večje nagnjenosti k samomorilnosti je potrebno redno spremljanje duševnega stanja bolnikov *(13)*.

## ZAKLJUČEK

Zdravila za zdravljenje debelosti predstavljajo dopolnilno možnost uravnavanja telesne mase, zlasti pri bolnikih, ki se na zdravljenje odzovejo s klinično pomembnim zmanjšanjem telesne mase ob izboljšanju počutja in izboljšanju z debelostjo povezanih sočasnih dejavnikov tveganja. Čeprav se vpletajo v različne periferne in centralne mehanizme uravnavanja telesne mase, še vedno nimamo na razpolago zdravil z neposrednim delovanjem na maščevje, ki je odgovorno za največ zapletov debelosti. Večina maščevja je namreč iz belega maščobnega tkiva, ki predstavlja pomemben vir vnetja in vodi v sistemske zaplete, kot so sladkorna bolezen, dislipidemije, nealkoholna zamaščenost jeter, bolezni srca in ožilja ter celo malignomi. Prihodnost farmakološkega zdravljenja debelosti zato predstavljajo učinkovine, ki vplivajo na razmerje deležev belega in rjavega maščobnega tkiva, pa tudi centralno delujoče učinkovine, ki nimajo neposrednega vpliva na monoaminski prenašalni sistem, temveč spodbujajo melanokortinske receptorje hipotalamičnih centrov za lakoto in sitost *(17)*.

## LITERATURA


1. Ng M, Fleming T, Robinson M, et al. Global, regional and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. Lancet. 2014; 384 (9945): 766–81.
2. Manning S, Pucci A, Finer N. Pharmacotherapy for obesity: novel agents and paradigms. Ther Adv Chronic Dis. 2014; 5 (3): 135–48.
3. Hall EJ. Dietary balances; regulation of feeding; obesity and starvation; vitamins and minerals. In: Hall EJ. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2010. p. 845–51.
4. Rothman RB, Baumann MH. Therapeutic potential of monoamine transporter substrates. Curr Top Med Chem. 2006; 6 (17): 1845–59.
5. Drugs.com. Benzphetamine - FDA prescribing information, side effects and uses [internet]. New Zealand: Drugsite Trust; c2000–2018 [citirano 2017 Avg 25]. Dosegljivo na: https://www.drugs.com/pro/benzphetamine.html
6. Drugs.com. Diethylpropion - FDA prescribing information, side effects and uses [internet]. New Zealand: Drugsite Trust; c2000–2018 [citirano 2017 Avg 25]. Dosegljivo na: https://www.drugs.com/pro/diethylpropion.html
7. Drugs.com. Methamphetamine - FDA prescribing information, side effects and uses [internet]. New Zealand: Drugsite Trust; c2000–2018 [citirano 2017 Avg 25]. Dosegljivo na: https://www.drugs.com/pro/methamphetamine.html
8. Drugs.com. Phendimetrazine - FDA prescribing information, side effects and uses [internet]. New Zealand: Drugsite Trust; c2000–2018 [citirano 2017 Avg 25]. Dosegljivo na: https://www.drugs.com/pro/phendimetrazine.html
9. Drugs.com. Phentermine - FDA prescribing information, side effects and uses [internet]. New Zealand: Drugsite Trust; c2000–2018 [citirano 2017 Avg 25]. Dosegljivo na: https://www.drugs.com/pro/phentermine.html
10. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, et al. The nervous system. In: Ritter J, Flower R, Henderson G. Rang & Dale's pharmacology. 7th ed. Edinburgh; Churchill Livingstone; 2011. p. 584–6.
11. Drugs.com. Lorcaserin Hydrochloride monograph for professionals [internet]. New Zealand: Drugsite Trust; c2000–2018 [citirano 2017 Avg 25]. Dosegljivo na: https://www.drugs.com/monograph/lorcaserin-hydrochloride.html
12. Drugs.com. Phentermine and Topiramate (Professional Patient Advice) [internet]. New Zealand: Drugsite Trust; c2000–2018 [citirano 2017 Avg 25]. Dosegljivo na: https://www.drugs.com/ppa/phentermine-and-topiramate.html
13. EMA: Mysimba® Summary of product characteristic [internet]. London: European Medicines Agency; c1995–2018 [citirano 2017 Avg 23]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003687/WC500185580.pdf
14. EMA: Alli® Summary of product characteristic [internet]. London: European Medicines Agency; c1995–2018 [citirano 2017 Avg 23]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000854/WC500024120.pdf
15. EMA: Xenical® Summary of product characteristic [internet]. London: European Medicines Agency; c1995–2018 [citirano 2017 Avg 23]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000154/WC500058428.pdf
16. EMA: Saxenda® Summary of product characteristic [internet]. London: European Medicines Agency; c1995–2018 [citirano 2017 Avg 23]. Dosegljivo na: http://www.ema.europa.eu/docs/sl_SI/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003780/WC500185786.pdf
17. Giordano A, Frontini A, Cinti S. Convertible visceral fat as a therapeutic target to curb obesity. Nat Rev Drug Discov. 2016; 15 (6): 405–24.
18. Centralna baza zdravil [internet]. Ljubljana: MZ, JAZMP, ZZZS, NIJZ; c2012-2014 [citirano 2017 Avg 28]. Dosegljivo na: http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search?SearchView&Query=(%5BSIATCKLA%5D=A10BX*)&SearchOrder=4&SearchMax=301
19. Gupta V. Glucagon-like peptide-1 analogues: an overview. Indian J Endocrinol Metab. 2013; 17 (3): 413–21.

Jurij Aleš Košir[1]

# Kirurško zdravljenje debelosti

## *Surgical Treatment of Obesity*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: bariatrična kirurgija, uravnavanje telesne mase

Bariatrična kirurgija obsega operativne posege, katerih namen je uravnavanje telesne mase. Je najučinkovitejša metoda zdravljenja ekstremne debelosti, bodisi z zmanjšanjem prostornine želodca bodisi preko z obvodom povzročene malabsorpcije hranil, lahko pa gre za kombinacijo obeh mehanizmov. K izgubi telesne mase lahko prispevajo tudi drugi mehanizmi, med katerimi so hormonske spremembe, ki nastanejo po odstranitvi dela črevesja. Večino posegov se v današnjem času izvede z minimalno invazivnim laparoskopskim pristopom. Namen članka je pregled najpogostejših bariatričnih posegov.

## ABSTRACT

KEY WORDS: bariatric surgery, obesity treatment

Bariatric surgery includes surgical procedures, the purpose of which is the treatment of obesity. It is the most effective method of weight loss in patients with excessive weight. The mechanism of weight loss is either restricting the volume of the stomach or causing malabsorption by creating a bypass. Some procedures combine both mechanisms. Other mechanisms can also contribute to weight loss, including hormonal changes after removing part of the gut. Nowadays, most operations are conducted laparoscopically. In this article, we will review the most common bariatric procedures.


[1]Jurij Aleš Košir, dr. med., Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 7, 1000 Ljubljana; jurij.kosir@gmail.com

## UVOD

Debelost je stanje prekomernega kopičenja odvečne telesne mase, ki jo predstavlja predvsem maščevje. Definirana je z indeksom telesne mase (ITM) več kot 30 kg/m$^2$. Debelost je neodvisni dejavnik tveganja za razvoj sladkorne bolezni tipa 2, bolezni srca in ožilja, nekaterih rakavih bolezni, obrabo velikih sklepov, bolezni jeter, neplodnost, motnje dihanja v spanju in depresije. Tveganje za razvoj zapletov debelosti narašča z večanjem telesne mase *(1)*. Cilj bariatrične kirurgije je zmanjšanje pogostosti zapletov in smrtnosti v povezavi z debelostjo. Bariatrični posegi so učinkoviti pri zmanjševanju stroškov zdravljenja debelosti, izboljšanju kakovosti načina življenja, zmanjšanju števila dni v bolnišnični oskrbi in umrljivosti v povezavi z debelostjo *(2)*. Zdravljenje z bariatrično kirurgijo pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 2 z ekstremno debelostjo je nedvomno učinkovitejše od trenutnega konzervativnega načina zdravljenja *(3)*.

Splošno veljavna merila za bariatrične kirurške posege so *(4)*:

- ITM, večji od 40 kg/m$^2$,
- ITM, večji od 35 kg/m$^2$, s hkratno ogroženostjo zaradi spremljajočih bolezni ali
- ITM, večji od 32 kg/m$^2$, ob sladkorni bolezni tipa 2.

Hkrati mora biti bolnik dobro informiran in motiviran ter mora imeti za seboj že nekaj poskusov izgube telesne mase s pomočjo nekirurških pristopov zdravljenja. Priporočljiva starost za operacijo je 18–65 let *(4)*. Posegi so kontraindicirani pri nosečnicah, osebah z nekaterimi duševnimi motnjami (nezdravljena depresija, shizofrenija, mejna osebnostna motnja, kompulzivno prenajedanje, odvisnost od mamil ali alkohola), pri nekaterih sindromih (npr. Prader-Willijev sindrom), v primeru nesprejemljivega tveganja za operativni poseg in pri osebah, ki niso pripravljene spremeniti svojih življenjskih navad *(5)*. Po operativnem posegu je potrebna prehranska obravnava z ustreznim nadomeščanjem hranil v primeru pomanjkanja.

Bariatrične posege lahko po mehanizmu delovanja razdelimo na restriktivne, ki zmanjšajo nosilnost želodca, malabsorpcijske, ki z obvodom zmanjšajo absorpcijsko površino črevesa, in kombinirane posege prejšnjih dveh mehanizmov. Najpogostejši posegi so želodčni obvod po Rouxu, obvod Ω oz. mini obvod, vstavitev prilagodljivega želodčnega traku in vzdolžna gastrektomija. Vsak poseg ima svoje prednosti in slabosti. O primernosti posega se je treba pri vsakem bolniku odločati individualno.

## RESTRIKTIVNI POSEGI

### Vzdolžna gastrektomija

Pri vzdolžni gastrektomiji se odstrani večina želodca, ostane le cevasta vreča, ki spominja na obliko banane. Po posegu ima želodec bistveno manjšo kapaciteto, tako je prostor le za manjše obroke hrane. Pomemben mehanizem je sprememba delovanja črevesnih hormonov, ki imajo vlogo uravnavanja lakote in sitosti. Zapletov po operaciji je po količini med številom zapletov po vstavitvi prilagodljivega želodčnega traku in posegu želodčnega obvoda po Rouxu. Prednosti posega so, da se v telo ne vstavlja tujega materiala ali spreminja pretoka hrane in črevesnih izločkov z obvodi ter da je po posegu potrebna relativno kratka bolnišnična oskrba. Slabost posega je, da je nepovrnljiv *(6)*.

### Prilagodljiv želodčni trak

Prilagodljiv želodčni trak je poseben pripomoček, ki se ga namesti okoli zgornjega dela želodca. Po funkciji je podoben balonu v obliki obroča, ki se ga lahko s fiziološko raztopino napolni preko podaljška v podkožju in tako uravnava njegovo prostornino. Bolj napolnjen trak bolj zažame želodec, s čimer se zmanjša želodčna kapaciteta za hrano. Že majhni obroki tako povzročijo občutek sitosti. Poseg je priljubljen, ker je pre-

prost, ni treba odstranjevati črevesa ali opravljati obvodov, je povrnljiv, stopnja omejitve se prilagaja glede na potrebe. Po posegu je potrebna bolnišnična oskrba le za kratek čas in od vseh bariatričnih posegov ima ta poseg najnižjo stopnjo zapletov in smrtnosti. Najnižja je tudi stopnja dolgoročnega pomanjkanja esencialnih hranil. Slabosti posega so slabša učinkovitost pri izgubi teže, vstavljanje tujka v trebušno votlino in možnost, da trak zdrsne na drugo mesto ali povzroči celo razjedo v želodcu. Po velikih obrokih ob prekomerno napolnjenem traku lahko pride do razširitve požiralnika, t.i. psevdoahalazije. Lahko so prisotne težave v delovanju podaljška ali cevke, preko katerih se uravnavana polnjenost traku, oba pa lahko tudi predstavljata točko okužbe *(7, 8)*.

## MALABSORPCIJSKI POSEGI
### Biliopankreatični obvod z divertikulizacijo dvanajstnika

Kljub odstranitvi dela želodca je ta poseg po mehanizmu delovanja primarno malabsorpcijski. Podobno kot pri vzdolžni gastrektomiji se najprej odstrani del želodca, čemur sledi prekinitev začetnega dela dvanajstnika. Tanko črevo se prekine še na drugem mestu; distalni krn prekinjenega dela se poveže s krnom želodca, proksimalni krn pa se uporabi za entero-enteroanastomozo v končnem delu tankega črevesja. Preko te entero-enteroanastomoze pritekajo prebavni sokovi z encimi trebušne slinavke in žolčem v skupni krak tankega črevesa, kjer se zmešajo s hrano. Zmanjšana kapaciteta želodca zniža količino zaužite hrane med obroki, koristni učinek pa je pa tudi spremenjeno ravnovesje hormonov sitosti in lakote. Biliopankreatični obvod z divertikulizacijo dvanajstnika spada med najuspešnejše posege za zmanjšanje odvečne telesne mase in zdravljenje zapletov debelosti. To prednost žal spremlja večje število zapletov, daljše bolnišnične oskrbe in doživljenjske potrebe po prehranskih dopolnilih, saj je povečano tveganje za razvoj beljakovinske podhranjenosti in pomanjkanja esencialnih hranil. Poseg je indiciran pri bolnikih z ekstremno debelostjo in ni primeren kot poseg prvega izbora pri manj hudi debelosti *(9)*.

## KOMBINIRANI RESTRIKTIVNI IN MALABSORPCIJSKI POSEGI
### Želodčni obvod po Rouxu

Želodčni obvod po Rouxu je najbolj pogost bariatrični poseg. Želodec se razdeli na dva dela, manjši že postane funkcionalni rezervoar hrane, velik približno 30 ml. Razdeli se še tanko črevo, katerega distalni krn se poveže z novo nastalim želodčnim žepom. Poseg se zaključi z anastomozo proksimalnega krna odrezanega tankega črevesa s stranjo končnega dela tankega črevesa. Tako se v skupnem kraku tankega črevesa po združitvi obeh poti zmešajo prebavni encimi in hrana. Z želodčnim obvodom se doseže izgubo telesne mase preko omejitve vnosa hrane zaradi zmanjšanega želodčnega rezervoarja in preko malabsorpcije zaradi preusmeritve toka hrane in prebavnih izločkov. Gastro-jejunoanastomoza lahko povzroči pogastrektomijski sindrom, ki povzroča neprijetne simptome omotičnosti, slabosti, znojenja in trebušnih bolečin z drisko ob zaužitju večjih obrokov z ogljikovimi hidrati. Ta mehanizem lahko povzroči razvoj negativne povratne povezave pri obrokih z veliko vsebnostjo ogljikovih hidratov. Vlogo pri izgubi telesne mase imajo tudi hormonske spremembe, podobno kot pri vzdolžni gastrektomiji. Vse te spremembe imajo za posledico zelo učinkovito izgubo odvečne telesne mase. Slabosti posega so, da je tehnično zahtevnejši od namestitve prilagodljivega želodčnega traku ali vzdolžne gastrektomije in je povezan z več operativnimi zapleti. Dolgoročno je povečano tveganje za razvoj pomanjkanja vitamina $B_{12}$, železa, kalcija in folne kisline, zato je nujno strogo doživljenjsko jemanje prehranskih dopolnil *(8)*.

## Obvod Ω ali mini obvod

Obvod Ω ali mini obvod je po pričakovani izgubi telesne mase enakovreden obvodu po Rouxu. Njegova prednost je lažja tehnična izvedba pri laparoskopskem načinu operacije. Med posegom se želodec razdeli na dva dela; manjši del ima vlogo novega želodca in deluje restriktivno na vnos hrane. Ta del se poveže s stranjo vijuge tankega črevesa, s čimer se naredi obvod mimo večjega dela črevesa in tako zmanjša absorpcijsko površino. Kot specifičen zaplet posega se pojavlja vračanje žolča v želodec, kar lahko zahteva ponovno operacijo *(7, 10)*.

## DRUGI POSEGI

Med endoskopskimi posegi za pomoč pri nadzoru telesne mase se uveljavljajo znotraj želodčni balon, želodčni spodbujevalec in notranja pregrada (EndoBarrier®) *(3)*. Pri liposukciji, ki se kot alternativa uporablja v kozmetične namene, se posesa odvečno podkožno maščobno tkivo. Čeprav se lahko na ta način doseže izgubo telesne mase, sam poseg ne prinaša koristi v smislu izboljšanja dejavnikov tveganja v povezavi z debelostjo, kot je izboljšanje poteka sladkorne bolezni ali zmanjšanje tveganj za srčnožilne zaplete *(11)*.

## ZAKLJUČEK

Kirurško zdravljenje debelosti je najučinkovitejši način izgube odvečne telesne mase pri bolnikih z ekstremno debelostjo. Bolnikom se po posegu izboljša kakovost življenja, zmanjša pa se tudi umrljivost zaradi posledic debelosti. V večini primerov se zapleti, povezani z debelostjo, omilijo, vendar je kljub temu potrebno dolgoročno spremljanje bolnikov. Vsak od predstavljenih posegov ima svoje prednosti in slabosti, zato je potrebno pred izbiro kirurškega posega k vsakemu bolniku pristopiti individualno. Kljub napredku v operativnih tehnikah pa je za trajno vzdrževanje posamezniku primerne telesne mase ključna sprememba življenjskega sloga bolnikov, ki vključuje prekinitev nezdravih navad prehranjevanja in vključitev redne, bolniku primerne telesne dejavnosti.

## LITERATURA


1. Peeters A, Barendregt JJ, Willekens F, et al. Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. Ann Intern Med. 2003; 138 (1): 24–32.
2. Ludwig DS, Pollack HA. Obesity and the economy: from crisis to opportunity. JAMA. 2009; 301 (5): 533–5.
3. Mingrone G, Panunzi S, De Gaetano A, et al. Bariatric surgery versus conventional medical therapy for type 2 diabetes. N Engl J Med. 2012; 366 (17): 1577–85.
4. Pintar T, Pfeifer M, Pleskovič A. Bariatrična kirurgija. Zdrav Vestn. 2013; 82 (7–8): 474–86.
5. Yermilov I, McGory ML, Shekelle PW, et al. Appropriateness criteria for bariatric surgery: beyond the NIH guidelines. Obesity (Silver Spring). 2009; 17 (8): 1521–7.
6. Rubin M, Yehoshua RT, Stein M, et al. Laparoscopic sleeve gastrectomy with minimal morbidity. Early results in 120 morbidly obese patients. Obes Surg. 2008; 18 (12): 1567–70.
7. O'Brien PE, MacDonald L, Anderson M, et al. Long-term outcomes after bariatric surgery: fifteen-year follow-up of adjustable gastric banding and a systematic review of the bariatric surgical literature. Ann Surg. 2013; 257 (1): 87–94.
8. Romy S, Donadini A, Giusti V, et al. Roux-en-Y gastric bypass vs gastric banding for morbid obesity: a case-matched study of 442 patients. Arch Surg. 2012; 147 (5): 460–6.
9. Hess DS, Hess DW. Biliopancreatic diversion with a duodenal switch. Obes Surg. 1998; 8 (3): 267–82.
10. Pintar T. Laparoskopska kirurgija bolezenske debelosti. In: Tomažič A, Grosek J, eds. Nadaljevalni laparoskopski tečaj: zbornik predavanj. Podiplomski tečaj iz kirurgije, 6.–7. junij 2016. Ljubljana: Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Kirurška klinika, Univerzitetni klinični center. 2016; 73–82.
11. Klein S, Fontana L, Young VL, et al. Absence of an effect of liposuction on insulin action and risk factors for coronary heart disease. N Engl J Med. 2004; 350 (25): 2549–57.

Eda Vidmar[1], Milena Kovač Blaž[2]

# Učinek jo-jo: vzroki in posledice

## *Yo-yo Effect: Causes and Consequences*


## IZVLEČEK

KLJUČNE BESEDE: debelost, hujšanje, nihanje telesne mase, maščobno tkivo

Debelost je svetovna javnozdravstvena težava in znan dejavnik tveganja za razvoj kroničnih bolezni. Večina tistih posameznikov, ki imajo indeks telesne mase v območju debelosti, želi zmanjšati svojo maso. Začetna izguba telesne mase z omejitvijo kaloričnega vnosa navadno ne predstavlja težav, dolgoročna ohranitev dosežene telesne mase pa se je izkazala za težavno, saj se kar pri 80 % tistih, ki je namerno izgubijo ≥ 10 %, ta tekom prvega leta po prenehanju hujšanja vrne nazaj na svojo izhodiščno vrednost. V članku želimo predstaviti dogajanje v telesu tekom hujšanja, s tem povezane vzroke za hitro ponovno pridobitev telesne mase po prenehanju hujšanja in termin učinek jo-jo. Nihanje telesne mase ima vpliv tudi na presnovne procese v telesu posameznika in na razvoj bolezenskih stanj. Poudariti želimo, da je ključno predvsem uravnavanje telesne mase s primerno prehrano in telesno dejavnostjo ter izogibanje hitri izgubi velikega deleža telesne mase, ki večinoma vodi v začaran krog učinka jo-jo.

## ABSTRACT

KEY WORDS: obesity, weight loss, weight cycling, adipose tissue

Obesity is a global public health issue and also a well-known risk factor for the development of chronic diseases. The majority of individuals with an obese body mass index want to reduce their weight. The initial weight loss is usually successfully achieved with a caloric restriction diet, while in most cases, it is very unlikely to maintain the reduced weight for an extended period of time. Approximately 80% of obese people who consciously lost ≥10% of body weight will regain the lost weight within one year. In our article, we focused on metabolic changes during dieting and their effect on fast and effective weight regain when caloric intake is normal again. The repeated periods of weight loss and weight regain are also known as yo-yo dieting. It has a significant effect on body metabolism and is a possible cause for some metabolic diseases. The aim of our article is to stress the importance of long-term weight regulation with healthy lifestyle habits rather than losing large amounts of body weight, which normally leads to weight cycling.


[1] Eda Vidmar, dr. med., Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana, Zaloška cesta 2, 1525 Ljubljana; edavidmar8@gmail.com

[2] Asist. dr. Milena Kovač Blaž, dr. med., Zdravstveni dom Ljubljana - Šiška, Derčeva ulica 5, 1000 Ljubljana

## UVOD

Debelost je globalna javnozdravstvena težava s porastom prevalence v zadnjih treh desetletjih. Je dejavnik tveganja za razvoj kroničnih bolezni, kot so koronarna bolezen srca, sladkorna bolezen tipa 2, povišan krvni tlak, dislipidemija, kap in nekatere vrste raka *(1)*. Velja, da je etiologija debelosti multifaktorska, z vplivom tako genetskih kot tudi okoljskih dejavnikov. Pozitivna energijska bilanca na dolgi rok vodi v pridobivanje telesne mase *(2, 3)*. Izmed posameznikov, ki imajo indeks telesne mase v območju debelosti, kar 65 % moških in 68 % žensk poskuša zmanjšati svojo telesno maso *(4)*. Začetna izguba telesne mase z omejitvijo kaloričnega vnosa navadno ne predstavlja težav, dolgoročna ohranitev dosežene telesne mase pa se je izkazala za težavno *(4, 5)*.

## RAZPRAVA

Kar 80 % tistih, ki namerno izgubijo ≥ 10 % telesne mase, jo v roku prvega leta po prenehanju hujšanja pridobijo nazaj. Verjetnost ponovne pridobitve telesne mase je pozitivno medsebojno odvisna od začetnega odstotka izgubljene telesne mase *(4, 6)*. Pri posameznikih, ki večkrat poskusijo hujšati, se pojavi začaran krog namerne izgube telesne mase, ki ji sledi ponoven porast telesne mase po hujšanju. Tako nihanje imenujemo tudi učinek jo-jo *(3)*. Vzrok za nezmožnost ohranjanja dosežene telesne mase po hujšanju so kompenzatorni mehanizmi, ki nastopijo kot posledica ekstremne omejitve kaloričnega vnosa med hujšanjem, ko se telo odziva podobno kot pri stradanju. Ustvari se t. i. energijska vrzel, v sklopu katere se poraba energije in bazalna presnova v telesu zmanjšata na minimum, poveča pa se težnja po hranjenju. Energijska vrzel vztraja tudi, ko ob prenehanju hujšanja nadaljujemo z normalnim kaloričnim vnosom. Povečana težnja po hranjenju sproži hiperfagični odziv, zviša se raven hormonov, ki spodbujajo apetit, presnova se preusmeri k porabi ogljikovih hidratov in varčevanju z maščobami, to pa ob znižani bazalni presnovi vodi v ponovno, hitro in učinkovito pridobivanje telesne mase *(1, 4, 5)*. Sama izguba telesne mase zniža pojavnost bolezni, povezanih z debelostjo, medtem ko ima nihanje telesne mase ali učinek jo-jo lahko nasprotno tudi negativne učinke na zdravje *(4, 7)*.

Med hujšanjem se poleg maščobne mase izgublja tudi pusta mišična masa, kar pomeni zmanjšano porabo energije za bazalno presnovo. Telesna masa se po prenehanju hujšanja poveča predvsem na račun maščevja, puste mišične mase pa ne pridobimo nazaj. Prišlo naj bi celo do porasta telesne mase nad izhodiščno, koncentracija maščobnih celic v maščevju naj bi se povečala za 30 % *(4, 8, 9)*.

Presnovne spremembe, ki se oblikujejo tekom hujšanja, so usmerjene v varčevanje in shranjevanje maščob, zato med ponovnim pridobivanjem telesne mase maščobno tkivo pospešeno raste (hiperplazija maščobnega tkiva). Nenadzorovana rast maščevja vodi v nezadostno vaskularizacijo in slabšo prekrvitev le-tega, kar v maščobnih celicah povzroča oksidativni stres in hipoksijo. Ob celičnem stresu se poveča izločanje leptina in posrednikov vnetja. Leptin spodbuja razvoj makrofagov iz predhodnikov maščobnih celic in monocitov v maščobnem tkivu, poleg tega se kopičijo tudi limfociti T. Povečano število imunskih celic v maščobnem tkivu izloča veliko količino posrednikov vnetja in posledično vodi v provnetno stanje. Vnetni posredniki povzročajo sproščanje beljakovin akutne faze iz jeter, sodelujejo pri kemotaksi vnetnih celic, poškodbi žilnega endotelija in napredovanju ateroskleroze, povečajo odpornost na inzulin ter zmanjšajo občutljivost maščobnih in mišičnih celic na glukozo *(4, 7)*. Pri ljudeh s stalnim nihanjem telesne mase naj bi bilo bolj izrazito tudi centralno kopičenje maščevja (po moškem tipu) *(9)*.

Nekatere raziskave na živalskih modelih in epidemiološke raziskave na ljudeh z nihanjem telesne mase so dokazale večjo pojavnost povišanega krvnega tlaka, dislipidemije, presnovnega sindroma, odpornosti na inzulin ter bolezni srca in ožilja pri preiskovancih z izraženim učinkom jo-jo *(10–14)*. Nasprotno pa nekatere raziskave niso potrdile negativnih učinkov nihanja telesne mase na zdravje *(3, 6)*. V primerih, ko so bile preiskovane osebe ob hujšanju tudi telesno aktivne, niso opažali negativnega učinka na zdravje. Vadba kot taka vpliva na znižanje krvnega tlaka, holesterola in odpornosti na inzulin *(15, 16)*. Pomembno je poudariti, da je dolgoročno vzdrževanje četudi manjšega deleža izgubljene telesne mase pomembnejše za zdravje posameznika kot pa hitra izguba velikega deleža telesne mase, ki večinoma vodi v začaran krog učinka jo-jo *(14)*.

## ZAKLJUČEK

Velika večina posameznikov z indeksom telesne mase v območju debelosti želi zmanjšati svojo telesno maso. Cilj članka je osmisliti težavo ponavljajočih se hujšanj. Ključno je, da ljudi namesto k hujšanju spodbujamo k uravnavanju telesne mase s primerno prehrano in telesno dejavnostjo, s ciljem znižanja mase, prilagojene njihovemu zdravstvenemu stanju. Ob tem je pomembno, da posameznik spreminja navade na način, ki ga zmore. Razvijanje nove navade je sprva naporno, zato je pomembno, da jo povežemo z nečim prijetnim, npr. z druženjem v skupini udeležencev z istimi težavami, kar pomembno vpliva na to, da posameznik ne obupa in vztraja pri novih navadah. Nov način življenja naj ne bo preobremenjujoč, da bo ob tem občutil osebno zadovoljstvo in lažje ponavljal zdrav vedenjski vzorec tako dolgo, da bo novo vedenje postajalo dnevna rutina in korak k boljšemu telesnemu in duševnemu zdravju.

## LITERATURA


1. Blomain ES, Dirhan DA, Valentino MA, et al. Mechanisms of weight regain following weight loss. ISRN Obes. 2013; 2013: 210524.
2. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, et al. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. JAMA. 2010; 303 (3): 235–41.
3. Palm IF, Schram RGAE, Swartz HJM, et al. Body weight cycling with identical diet composition does not affect energy balance and has no adverse effect on metabolic health parameters. Nutrients. 2017; 9 (10): 1149.
4. Strohacker K, Carpenter KC, McFarlin BK. Consequences of weight cycling: an increase in disease risk? Int J Exerc Sci. 2009; 2 (3): 191–201.
5. Higginson AD, McNamara JM. An adaptive response to uncertainty can lead to weight gain during dieting attempts. Evol Med Public Health. 2016; 2016 (1): 369–80.
6. Mehta T, Smith DL Jr, Muhammad J, et al. Impact of weight cycling on risk of morbidity and mortality. Obes Rev. 2014; 15 (11): 870–81.
7. Anderson-Baucum EK, Major AS, Hasty AH. A possible secondary immune response in adipose tissue during weight cycling. Adipocyte. 2014; 3 (2): 141–5.
8. Pasiakos SM, Cao JJ, Margolis LM, et al. Effects of high-protein diets on fat-free mass and muscle protein synthesis following weight loss: a randomized controlled trial. FASEB J. 2013; 27 (9): 3837–47.
9. Montani JP, Viecelli AK, Prévot A, et al. Weight cycling during growth and beyond as a risk factor for later cardiovascular diseases: the 'repeated overshoot' theory. Int J Obes (Lond). 2006; 30 Suppl 4: 58–66.
10. Blair SN, Shaten J, Brownell K, et al. Bodyweight change, all-cause mortality, and cause-specific mortality in the multiple risk factor intervention trial. Ann Inter Med. 1993; 119 (7 Pt 2): 749–57.
11. French SA, Folsom AR, Jeffery RW, et al. Weight variability and incident disease in older women: the Iowa Women's Health Study. Int J obes Relat Metab Disord. 1997; 21 (3): 217–23.
12. Kochan Z, Karbowska J, Swierczynski J. The effects of weight cycling on serum leptin levels and lipogenic enzyme activities in adipose tissue. J Physiol Pharmacol. 2006; 57 Suppl 6: 115–27.
13. Sea MM, Fong WP, Huang Y, et al. Weight cycling-induced alteration in fatty acid metabolism. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 2000; 279: R1145–55.
14. Sawamoto R, Nozaki T, Nishihara T, et al. Predictors of successful long-term weight loss maintenance: a two-year follow-up. Biopsychosoc Med. 2017; 11 (1): 14.
15. Gaesser GA, Rich RG. Effects of high- and low-intensity exercise training on aerobic capacity and blood lipids. Med Sci Sports Exerc. 1984; 16 (3): 269–74.
16. Halbert JA, Silagy CA, Finucane P, et al. The effectiveness of exercise training in lowering blood preassure: a meta-analysis of randomised controlled trials of 4 weeks or longer. J Hum Hypertens. 1997; 11 (10): 641–9.



# MITI IN RESNICE O DIETAH


**3** The Mediterranean Diet – *Zlatko Fras, Tajda Košir Božič*

**9** Balanced Vegetarian Diet in Adults – *Neža Sofija Pristov, Tajda Košir Božič*

**17** Gluten Free Diet – When to Avoid Gluten? – *Tajda Košir Božič, Nika Juriševič, Nada Rotovnik Kozjek*

**23** Fasting – Type of Alternative Diet? – *Marko Kugonič, Nada Rotovnik Kozjek*

**33** Pharmacological Treatment of Obesity – *Domen Vozel, Bojana Uršič, Metoda Lipnik-Štangelj*

**43** Surgical Treatment of Obesity – *Jurij Aleš Košir*

**49** Yo-yo Effect: Causes and Consequences – *Eda Vidmar, Milena Kovač Blaž*