

# DEBELOST KOT DEJAVNIK TVEGANJA

## OBESITY AS A RISK FACTOR

AVTOR / AUTHOR:

prim. Matija Cevc, dr. med.

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

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: matija.cevc@kclj.si

## 1 UVOD

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

## POVZETEK

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

## KLJUČNE BESEDE:

debelost, inzulinska rezistenca, kronično vnetje, zapleti debelosti

## ABSTRACT

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

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

**KEY WORDS:**

obesity, insulin resistance, chronic inflammation, complications of obesity

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

## 2 INZULINSKA REZISTENCA

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

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

## 3 VNETHJE

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

## 4 OKSIDATIVNI STRES

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



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

## 5 DEBELOST IN SLADKORNA BOLEZEN TIP 2

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

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

## 6 DEBELOST IN SRČNO-ŽILNE BOLEZNI

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

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

## 7 DEBELOST IN RAK

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

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

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

## 8 DEBELOST IN OSTEOARTROZA

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

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

## 9 OBSTRUKTIVNA SPALNA APNEA

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

## 10 DEBELOST IN DEPRESIJA

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



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

## 11 DEBELOST IN DEMENCA

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

## 12 DEBELOST IN PRESNOVNE MOTNJE

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

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

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

## 13 DEBELOST IN VENSKA TROMBEMBOLIJA

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

## 14 SKLEP

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

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

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

## 15 LITERATURA

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



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

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

