



## PRETILOST

*epidemija 21. stoljeća*

**napisali: dr. sc. Mihailo Banjanac i dr.sc. Stribor Marković**

*Gotovo je paradoksalno da u svijetu u kojem nekoliko stotina milijuna ljudi živi u gladi, problem pretilosti postaje jedna od osnovnih bolesti modernog društva. Svi smo svjesni bolne činjenice nepravedne raspodjele bogatstva ne samo na planeti, već i u našoj zemlji. Ipak, pretilost je problem koji nije odlika bogatih - u bogatim društvima često su pretili ljudi nižih društvenih slojeva. Jedan od razloga leži i u (ne)kvaliteti jeftine, zasitne i kalorične hrane koju kupuju siromašniji ljudi zapadnih društava. Ne moramo naglašavati kako je zdrava hrana skupa i dostupna ljudima s većim primanjima. Pojednostavljeno, pretilost je samo disbalans unosa kalorija i potrošnje energije. Usprkos učestalim tvrdnjama, ne postoje osobe koje se debljaju od vode, već od neproporcionalnog unosa hrane u odnosu na fizičku aktivnost koja troši te kalorije. Ipak, pretilost je puno više od ove okrutne istine. Ona je ozbiljan hormonski, pa čak i imunološki problem, što se uvidjelo razvitkom znanosti. No ona nadilazi klasične okvire medicine i predmet je izučavanja znanosti poput sociologije i psihologije. U nijednoj drugoj bolesti nisu toliko izmiješani sociološki i psihološki uzroci koliko u pretilosti. Zlobnici su ustvrdili, a temeljem ozbiljnih istraživanja, kako je broj pretilih u zadnjim desetljećima rastao proporcionalno broju objavljenih dijeta, odnosno kura mršavljenja. Samo u našem životnom vijeku izmijenile su se stotine čarobnih dijeta, od kura mršavljenja lubenicom i krastavcima, do UN dijeta i prehrana po krvnim grupama. Cijele grane djelatnosti, od farmaceutske industrije i novinarstva do wellnesa, fitnesa i kozmetičkih salona, žive na pretilosti kao problemu. Ta nelogična pojava, da trošimo novce i na previše kalorija i na mršavljenje, možda je samo znak dekadencije modernog društva, ali je i alarm da pristupimo ovom problemu sveobuhvatno, i kroz molekularne mehanizme nastanka pretilosti i kroz njen psihološki temelj. Pretilost je jedna od rijetkih bolesti koja utječe čak i na uspjeh političara. Ekstremno pretili ministar financija ima daleko manje kredibiliteta u očima javnosti od vitkog, jer asocira na grabež i kompulziju te nezdravi, pseudomacho životni stil. Prve karikature pretilih političara datiraju još iz polovice XIX stoljeća u Francuskoj. Stoga će ovaj članak biti koristan svima, od nas anonimnih ljudi do političkih i inih zvijezda hrvatskog neba.*

### **Što je pretilost**

Svjedoci smo svojevrzne epidemije povećanja tjelesne težine u ljudskoj populaciji. Moderan način življenja karakteriziran je smanjenjem opće razine fizičke aktivnosti i promjenama prehrambenih navika, što za posljedicu ima poremećaje tjelesne težine. Prekomjerna tjelesna težine definirana je vrijednošću indeksa tjelesne mase (ITM) većom od 25 kg/m<sup>2</sup>, dok vrijednosti iznad 30 kg/m<sup>2</sup> označavaju pretilost. Indeks tjelesne mase određen je omjerom tjelesne težine u kg i kvadrata visine u m<sup>2</sup>, i tek je jedan od

parametara određivanja poremećaja tjelesne težine. Osim indeksa tjelesne mase koriste se i vrijednosti opsega struka, opsega bokova (cm) ili njihov omjer. Svjetska zdravstvena organizacija (SZO) definira pretilost kao abnormalnu ili pretjeranu akumulaciju masti koja može narušiti zdravlje, a kao glavni uzrok pretilosti navodi nerazmjer između unesenih i potrošenih kalorija. Pretilost vodi ozbiljnim poremećajima zdravlja kao što



su kardiovaskularne bolesti, dijabetes (najčešće dijabetes tip II), mišićno skeletni poremećaji te razni tumori. Projekcije Svjetske zdravstvene organizacije za 2005. govore o približno 1,6 milijardi prekomjerno teških odraslih osoba (starijih od 15 godina), od čega je 400 milijuna pretilih, te preko 20 milijuna prekomjerno teške djece mlađe od 5 godina. U Sjedinjenim Američkim Državama te iste

godine, 33% muškaraca i 35% žena je klasificirano pretilima. Za 2015. godinu predviđa se 2,3 milijarde prekomjerno teških osoba.

Najjednostavnije, uzrok pretilosti je nerazmjer između potrošene i unesene energije u organizam, dok se u malom broju slučajeva radi o genetičkim, medicinskim ili psihijatrijskim uzrocima. Mnogo je razloga energetsom disbalansu.

Danas hrana nema samo egzistencijalnu ulogu već je sastavni dio kulturološkog, ekonomskog i socijalnog identiteta pojedinca. Čin hranjenja osim zadovoljavanja nutritivnih potreba u sebi sadrži i bitne emocionalne i psihološke komponente (uvelike prepoznate od strane oglašivača prehrambene industrije). Hrana je danas dostupna, relativno jeftina, neuravnotežena kvalitetom, a prehranu sve više čini energetski bogata hrana puna šećera i masti, a s malo vitamina i minerala.

Smatra se kako razvoju pretilosti doprinose i poremećaji spavanja, poremećaji endokrinog sustava, smanjenje pušenja (pušenje smanjuje apetit), korištenje lijekova koji uzrokuju debljanje, produženje životne dobi (stariji ljudi su češće i pretili), trudnoća u kasnijoj životnoj dobi te razni epigenetski čimbenici. Također neke bolesti

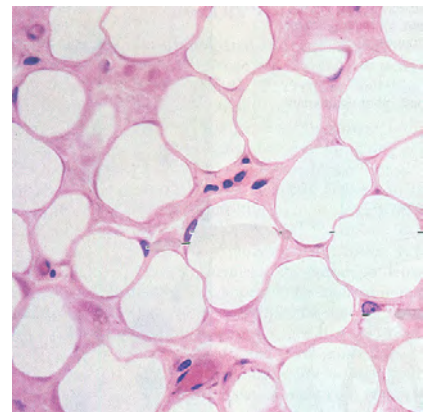
(hipotiroidizam, Cushingov sindrom, manjak hormona rasta) i psihijatrijski poremećaji imaju za posljedicu povećanje tjelesne mase.

S druge strane, promjene svakodnevnog življenja, promjene u vrsti poslova, zaposlenja i radnih navika, smanjenje kretanja uslijed povećane urbanizacije, pasivno provođenje slobodnog vremena (TV i internet), dovode do smanjenja ukupne fizičke aktivnosti pojedinca, a time i do smanjene potrošnje unesenih kalorija. Pretpostavlja se kako trenutno 60% svjetske populacije nije dovoljno fizički aktivno. Iako se pretilost čini jednostavnom posljedicom neravnoteže unosa i potrošnje kalorija, ipak je to poremećaj složene etiologije.

### **Masno tkivo i njegova funkcija**

Gotovo sve životinjske vrste skladište višak energije za buduće potrebe u obliku masti, kao najgušćeg oblika skladištenja energije. Skladištenje masti jedan je od bioloških imperativa života, pogotovo polarnih vrsta kojima masno tkivo služi i za zaštitu od hladnoće. Ljudi kao vrsta slijede ovaj prirodni princip - skladište kad imaju, koriste uskladišteno kad nemaju. Ne spremaju sve vrste životinja masnoću u potkožno tkivo. Tako recimo crv *C. elegans* sprema mast u intestinalnom (crijevnom) epitelu, a morski pas u jetra. U većini pak vrsta, mast se sprema u mezodermalnom tkivu kojeg nazivamo bijelo masno tkivo. Većinu masnog tkiva kod sisavaca čini bijelo masno tkivo, dok se smeđe masno tkivo nalazi isključivo kod novorođenčadi te ima ulogu u održavanju tjelesne temperature. Smeđe masno tkivo u nekih životinja, poput medvjeda, služi za buđenje iz zimskog sna zahvaljujući pretvaranju energije dobivene oksidacijskim procesima direktno u toplinu.

Bijelo masno tkivo građeno je od adipocita, te tzv. *strome* koju čine preadipociti, makrofagi, endotelne stanice, leukociti i fibroblasti. Masno tkivo je mezodermalnog porijekla, kao i mišići te kosti, a pretpostavlja se da nastaje iz mezodermalne matične stanice (adipoblast) koja prelazi u preadipocit te zreli adipocit, koji čini osnovu masnog tkiva. U ljudi, bijelo masno tkivo je raspoređeno uglavnom u abdominalnoj šupljini i potkožnom tkivu, a



može se naći i na licu, ekstremitetima, koštanoj srži. Neki od ovih skladišnih prostora masti suviše pod kontrolom spolnih hormona (grudi, bokovi), dok su drugi (vrat, gornji dio leđa, lice) više pod kontrolom glukokortikoida. Upravo zbog toga, ljudi liječeni duže vrijeme većim dozama glukokortikoida poprimaju specifičan oblik pretilosti ("bikovski vrat" i "mjesečevo lice"). Distribucija i skladištenje masti mijenja se s godinama - smanjuje u području lica i potkožnog tkiva, a povećava u abdominalnom području.

Distribucija masnog tkiva se razlikuje od pojedinca do pojedinca, a postala je zanimljiva kad je uočena direktna povezanost distribucije masnog tkiva s razvojem sindroma vezanih uz pretilost. Gledano prema omjeru opsega struka i bokova razlikujemo dva tipa pretilosti. Osobe s niskim omjerom imaju pretežno masno tkivo u potkožnom tkivu tzv. 'kruškolika' raspodjela masti (donji dio trbuha, stražnjica, kukovi i bedra) i takva distribucija masti se češće nalazi kod žena. Kod muškaraca je pak omjer opsega struka i bokova veći i takvu distribuciju nazivamo 'jabukolikom' (masnoće uglavnom oko struka), a pretilost *visceralnom*. Visceralna pretilost je povezana s većim rizicima od bolesti vezanih s debljinom te u konačnici s većom stopom smrtnosti. Danas postoje dvije teorije koje objašnjavaju povezanost distribucije masti s metaboličkim komplikacijama. Prva se bazira na anatomiji i činjenici da visceralno masno tkivo direktno luči svoje produkte u portalnu cirkulaciju i tako djeluje direktno na jetra. Druga teorija pretpostavlja kako masno tkivo na različitim mjestima ima i različite karakteristike, što ga onda manje ili više povezuje s metaboličkim poremećajima. To je i djelomično potvrđeno - pokazane su značajne razlike u profilima genske ekspresije masnog tkiva s različitih mjesta.



Masno tkivo ima ključnu ulogu u regulaciji metabolizma masnih kiselina u cijelom tijelu. U trenucima kalorijskog obilja, masno tkivo sprema slobodne masne kiseline u obliku triglicerida, a oslobađa ih kad u tijelu vlada povećana potreba za energijom. Uloga

masnog tkiva kao skladišta i izvora energije poznata je stoljećima, no tek je prije pedesetak godina pretpostavljeno postojanje molekule ili signala koji bi sistemski regulirao potrošnju energije i unos hrane (Kennedy, 1953). Dvadesetak godina kasnije, pokusi na genetički pretilim (*ob/ob*; prikazan na slici u usporedbi s normalnim mišem) i

dijabetičkim (*db/db*) miševima potvrđuju postojanje takvog cirkulirajućeg čimbenika (Coleman 1973), no bilo je potrebno slijedećih dvadeset godina kako bi bio i identificiran te nazvan **leptin** (grč. *leptos* – tanak, mršav) (Zhang, 1993). Ovo otkriće otvorilo je put pronalasku i identifikaciji mnogih drugih bioaktivnih peptida ili proteina koje luči masno tkivo, a nazivamo ih –adipokini. Adipokini igraju važnu ulogu u održavanju metaboličke i imunološke homeostaze u organizmu. U isto vrijeme s otkrićem leptina, otkriveno je kako masno tkivo luči i proteine uključene u imunološku reakciju organizma – citokine (Hotamisligil, 1993). Ova otkrića u slijedećim godinama potvrđena su i proširena te se danas masno tkivo doživljava kao dinamični endokrini organ bitan u regulaciji metabolizma i imunologije, kako u zdravlju tako i u bolesti. Proizvodnja većine do danas otkrivenih adipokina je manje ili više izmijenjena u pretilosti i sindromima vezanim uz pretilost.

### ***Adipokini - regulatori mnogih funkcija organizma***

U ovom dijelu upoznat ćemo neke od manje poznatih hormona koji upravljaju metabolizmom masnog tkiva, ali i obavljaju niz drugih zadaća. Upravo ove druge zadaće govore o utjecaju pretilosti na metabolizam i imunološki sustav, budući da pretilost nosi i trajni hormonski disbalans.

**Leptin** je 16-kDa veliki proteinski hormon kojeg luče adipociti u masnom tkivu. Prvotno je smatrano kako inhibira unos hrane i smanjuje tjelesnu masu, dok se danas više smatra hormonom koji signalizira energetske manjak u organizmu. Djeluje na središnji živčani sustav (hipotalamus, korteks) i periferiju (gušterača, jetra, imunološki sustav) vezujući se za receptor te aktivirajući JAK-STAT3 i AMPK (engl. *AMP-activated protein kinase*) signalne putove što izaziva pojačanu oksidaciju masnih kiselina, unos glukoze te sprječavanje nakupljanja lipida. Smatra se kako je većina učinaka na energetske status organizma posljedica djelovanja na hipotalamus i središnji živčani sustav. Strukturno je sličan čimbenicima upale (poput interleukina-6 (IL-6), interleukina-12 (IL-12) i čimbenika rasta kolonija granulocita) te se smatra i proupalnim čimbenikom. U monocitima/makrofazima potiče stvaranje čimbenika upale (TNF- $\alpha$ , IL-6 i IL-12), potiče aktivaciju i kemotaksiju (privlačenje) neutrofila, proizvodnju reaktivnih molekula koje sadrže kisik te ima ulogu u diferencijaciji, proliferaciji i aktivaciji NK-stanica. U pretilih

osoba se nalaze visoke razine leptina uslijed leptinske rezistencije. Čak i kad ne znamo puno fiziologije, u ponašanju leptina jasno uviđamo umreženost metabolizma i imunološkog sustava, što je promijenilo i percepciju pretilosti ne samo kao metaboličke, već i djelomično imunološke bolesti.

**Adiponektin** je 30-kDa veliki protein strukturno sličan komplement 1q obitelji proteina te kolagenu VIII i X. Komplement je važan dio imunološkog sustava, dok su kolageni gradivne tvari. Njihova molekularna sličnost ukazuje na povezanost strukturnih, metaboličkih i imunoloških procesa. Za razliku od ostalih adipokina, razine adiponektina u krvi su obrnuto proporcionalne indeksu tjelesne mase odnosno pretilost smanjuje, a gubitak tjelesne mase povisuje razine adiponektina u krvi. Pojavljuje se u nekoliko različitih oblika, kao nativni protein koji može tvoriti komplekse od 3,6, 12 i 18 molekula. Novija istraživanja pokazuju kako je za korisne učinke važniji omjer različitih formi u plazmi, nego ukupna količina. Povećava osjetljivost na inzulin, pospješuje metabolizam masti i zaštitu srca i krvnih žila te na taj način ima korisne učinke u većini poremećaja vezanih uz pretilost. Osim toga, adiponektin djeluje i protuupalno na imunološki sustav. No, i imunološki sustav kao i promjene u tjelesnoj masi djeluju na razinu adiponektina – proupalni citokini snižavaju, a gubitak tjelesne mase povećava proizvodnju adiponektina.

**Rezistin** je protein od 114 aminokiselina čija produkcija raste s prehranom i pretilošću. Strukturno je sličan adiponektinu no opisani učinci kod ljudi su uglavnom suprotni onima adiponektina. Infuzija rezistina u životinja uzrokuje hiperglikemiju (povišenu razinu glukoze u krvi), uglavnom zbog pretjerane produkcije glukoze od strane jetre, dok s druge strane smanjenje razine rezistina obnavlja inzulinsku osjetljivost. Rezistin djeluje proupalno stimulirajući sintezu upalnih čimbenika. Uloga kod ljudi je puno slabije opisana i jasna.

**Apelin** je peptid od 55 aminokiselina prisutan u mnogim tkivima i cirkulaciji, a među ostalim i u masnom tkivu. Povišen je u pretilosti, a smanjen nakon gubitka tjelesne mase. Injekcija apelina smanjuje razinu glukoze, pojačavajući njeno iskorištavanje u mišićima i masnom tkivu, dok dugoročna primjena smanjuje sadržaj masnog tkiva i u normalnih i u debelih miševa povećavajući iskorištavanje energije. Apelin ima i snažno djelovanje na kardiovaskularni sustav, vjerojatno zbog toga što je ligand (vezna

molekula) receptoru homolognom angiotenzin II receptoru. Time direktno može utjecati na krvni tlak - jedan od faktora rizika koji direktno povezuje pretilost i kardiovaskularne bolesti.

**Visfatin** je prvotno identificiran kao protein uključen u sazrijevanje B-limfocita, no nedavno je identificiran i kao produkt visceralnog masnog tkiva (otud i ime), djelovanja sličnog inzulinu. Naknadne studije nisu uspjele potvrditi visceralno masno tkivo kao izvor visfatina, no pokazano je kako poboljšava izlučivanje inzulina, a nedostatak visfatina ima za posljedicu poremećenu toleranciju glukoze. Djeluje i kao proupalni citokin.

**Retinol vezujući protein-4** je 21 kDa veliki protein koji prenosi retinol (alkohol vitamina A) iz skladišta u jetri do perifernih tkiva. Povišen je u masnom tkivu neosjetljivom na inzulin, a smanjen u masnom tkivu osjetljivom na inzulin. Povišen je u pretilosti.

### ***Patogeneza pretilosti***

Trenutna teorija kojom se povezuje pretilost s metaboličkim poremećajima, dijabetesom tipa II, kardiovaskularnim i mišićno-skeletnim poremećajima, opisuje pretilost kao stanje trajno prisutne upale slabog intenziteta. To stanje nereguliranog upalnog odgovora izaziva poremećaje i oštećenja na raznim mjestima u tijelu i dovodi do neravnoteže organizma odgovorne za simptome pretilosti. Mehanizam nastanka i održavanja upale nije razjašnjen iako se pretpostavlja postojanje omče događaja između adipocita i makrofaga unutar masnog tkiva. Naime, pretjeranim unosom masti u organizam dolazi do rasta adipocita, a s vremenom i hipertrofije. U hipertrofiranim adipocitima poremećen je metabolizam masti i glukoze te se oslobađaju povećane količine adipokina i slobodnih masnih kiselina koji aktiviraju makrofage u masnom tkivu. Tako aktivirani makrofazi proizvode proupalne citokine koji dozivaju i dovode nove monocite iz cirkulacije u masno tkivo te dodatno stimuliraju već prisutne makrofage, ali i adipocite na produkciju adipokina. Opisani događaji dovode do promjene makrofagne populacije u masnom tkivu pretilih osoba. Populaciju makrofaga u masnom tkivu mršavih osoba čine rezidentni ili protuupalni ili takozvani M2

makrofazi, no u pretilih osoba ta populacija se aktivira i mijenja u proupalne ili M1 makrofage. Stalno prisutne povišene koncentracije proupalnih citokina i adipokina u cirkulaciji stvaraju povratnu omču događaja koja održava trajnim stanje upale slabog intenziteta. Kronična upala slabog intenziteta i poremećen metabolizam masti s vremenom dovode do inzulinske otpornosti, poremećaja osjetljivosti periferije na glukozu, poremećaja razina masti u krvi te povećanja krvnog tlaka. Skup ovih simptoma objedinjuje se terminom '**metabolički sindrom**', a osnova je razvoja dijabetesa tipa II, kardiovaskularnih i inih sindroma povezanih uz pretilost. I mnogi drugi patološki procesi (uglavnom autoimune bolesti) praćeni su ili uzrokovani stanjem sistemske kronične upale (ateroskleroza, artritis, lupus).

### ***Crijevna flora i pretilost***

Dugo je poznato kako crijevna flora sudjeluje u nastajanju epitelne barijere u crijevima, formiranju i sazrijevanju imunološkog odgovora, metabolizmu nekih lijekova, vitamina i drugih sastojaka hrane. No, tek nedavno crijevna flora, a i općenito mikroorganizmi ljudskog tijela, dobiva sve veću pažnju u poimanju fiziologije, ali i patogeneze različitih poremećaja ljudskog zdravlja. Crijeva ljudi sadrže oko  $10^{14}$  bakterija, više od 100 vrsta i genom oko deset puta veći od ljudskog genoma. Crijevna flora značajno sudjeluje u iskorištavanju energije iz hrane, bakterije fermentiraju složene ugljikohidrate, hidroliziraju polisaharide, aktiviraju lipoprotein lipazu – enzim odgovoran za unos masti iz probavnog trakta. Miševi sterilnih crijeva imaju duplo manju masu od miševa na istoj prehrani, a s normalnom crijevnom florom. Čitav niz istraživanja povezuje



crijevnu floru s mnogim kroničnim bolestima modernog doba pa tako i s pretilošću. Prehrana masnom hranom mijenja sadržaj bakterija u crijevima, a opet sadržaj bakterija u crijevima mijenja energetske iskoristivost unesene hrane. U pretilih osoba nađeno je povećanje broja bakterija vrste *Bacteroides* te smanjenje *Bifidobakterija*, dok je

povećanje broja *Bifidobakterija* povezano sa smanjenjem pretilosti. Kod trudnica je pokazana povezanost promjene crijevne flore s povećanjem tjelesne mase. Također je pokazana i veza između smanjenog broja *Bifidobakterija* u djetinjstvu s kasnijim razvojem pretilosti. Prehrana masnom hranom mijenja odnos Gram pozitivnih i negativnih bakterija u korist Gram negativnih te dovodi do slabljenja crijevne barijere. Zajedno ta dva događaja dovode do povećanja razine sastojka membrane Gram negativnih bakterija – endotoksina (LPS), u sistemskoj cirkulaciji pretilih osoba. Ovaj membranski sastojak je jak stimulans imunološkog odgovora. Povišena koncentracija endotoksina u cirkulaciji se naziva '*metabolička endotoksemija*', a smatra se mehanizmom odgovornim za kroničnu sistemsku upalu slabog intenziteta. Prebiotski tretman koji povećava broj *Bifidobakterija* sprječava nastanak metaboličke endotoksemije, a tako i povećanje tjelesne mase. Dakle, kvalitativni i kvantitativni poremećaji odnosa bakterija u crijevnoj flori nezaobilazni su dio nastanka i održavanja pretilosti. Ovo je radosna vijest, jer danas na tržištu postoje brojni pripravci probiotika koji sadrže razne vrste bifidobakterija.

### ***Pretilost kao neurološki poremećaj***

Iskorištavanje energije od ključnog je značaja za preživljavanje svih živih bića na planeti pa je regulacija energetske unosa i potrošnje visoko na evolucijskoj ljestvici prioriteta, odnosno snažan je selekcijski kriterij. Energetski unos je stoga višestruko reguliran na nivou hormona, živčanih podražaja, stanja uskladištenih rezervi, a manifestira se jakim osjećajima gladi i sitosti. Središnje mjesto u integraciji različitih signala koji sudjeluju u regulaciji potrošnje i unosa energije ima mozak. Otkriće leptina, i njegovog djelovanja na hipotalamus, ukazalo je na postojanje takozvanog '*metaboličkog mozga*'. Hipotalamus je mjesto koje 'osjeća' promjene u energetske statusu organizma, te se dugo smatralo kako funkcionira slično regulatoru temperature, održavajući odnos unosa i potrošnje energije u relativno uskom i osjetljivom rasponu. Danas prevladava stav o mnogo fleksibilnijem regulatoru, više prilagodljivom promjenama u okolišu. Gledano iz evolucijske perspektive, glavna evolucijska sila u formiranju regulacijskog centra je bila konstantna potraga za pronalaskom dovoljno hrane potrebne za puko preživljavanje. To je rezultiralo vrlo strogom kontrolom donjih granica unosa energije odnosno razvojem

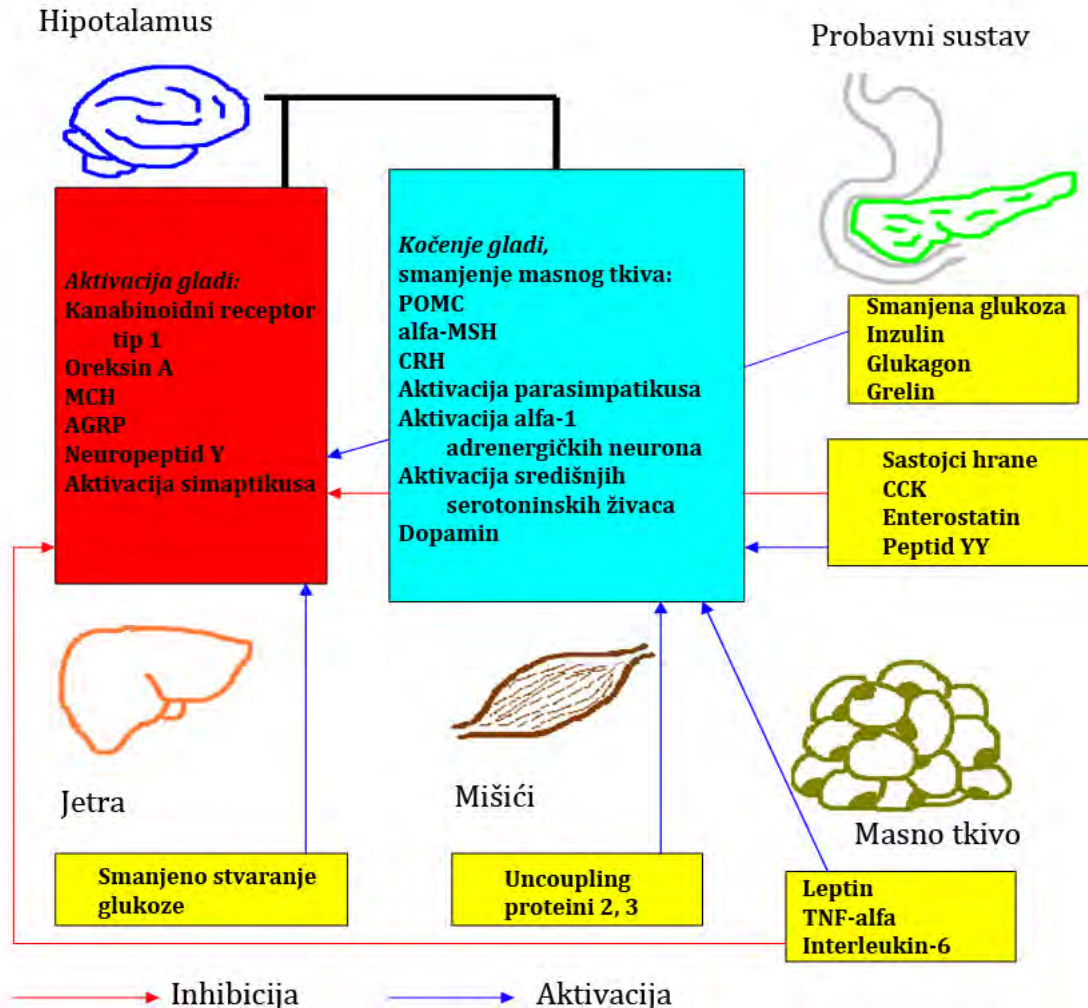
moćnih mehanizama zaštite od gladi. S druge strane, nije postojao evolucijski pritisak koji bi tako snažno kontrolirao drugu stranu energetskeg balansa u organizmu, a to je pretjerani unos energije koji vodi u pretilost. U svojoj povijesti ljudi su puno snažnije bili izloženi gladi nego sitosti i stoga su mehanizmi koji reguliraju glad puno snažnije izraženi nego oni koji reguliraju sitost. Jednostavno rečeno, signal 'jedi' evolucijski je bio snažniji od signala 'prestani jesti'. U današnje doba u zapadnim društvima hrana je postala stalno dostupna, što je luksuz kojeg prethodne generacije uglavnom nisu imale. Po prvi puta u povijesti evolucije, u relativno kratkom vremenu promijenile su se okolnosti iz stalnog manjka u stalni višak hrane. Tako brzom promjeni u samo pedesetak godina ljudski se organizam nije mogao adekvatno prilagoditi, pa i u tome vidimo jedan od uzroka pretilosti.

Dugo je smatrano kako je unos hrane reguliran samo djelovanjem raznih hormona i sastojaka hrane na mozak. Tako je opisano kako signali iz masnog tkiva, probavnog trakta i endokrinog sustava djeluju na hipotalamus. Kad je prisutan energetska manjak u organizmu i smanjeni sadržaj rezervi u masnom tkivu, javljaju se signali gladi - povećanje razine hormona grelina te smanjenje razina inzulina, glukoze, leptina i kolecistokinina što pak smanjuje aktivnost melanokortinskog sustava (vidi dalje). **Grelin** je hormon kojeg proizvode stanice želuca i gušterače, a stimulira osjećaj gladi, on aktivira pak **AGRP** (Agouti related protein) koji potiče osjećaj gladi. Grelin se pojačano proizvodi prije jela, a koncentracija mu se smanjuje odmah nakon uzimanja hrane. Proizvodi ga i hipotalamus gdje stimulira produkciju hormona rasta. U ovom procesu učestvuje i **melanin koncentrirajući hormon** (MCH), peptid hipotalamusa uključen u regulaciju prehrane, raspoloženja i energetske ravnoteže uzrokujući unos hrane i povišenje tjelesne mase. U njemu učestvuju i drugi hormoni poput **oreksina A**, koji je uključen i u ciklus spavanja i budnosti, te **neuropeptid Y**.

S druge strane, nakon unosa hrane povisuju se razine glukoze, inzulina i kolecistokinina dok se smanjuje razina grelina, što pak povećava oslobađanje melanocit stimulirajućeg hormona. **Kolecistokinin (CCK)** je hormon kojeg proizvode stanice tankog crijeva, a luče ga u dvanaesnik gdje sudjeluje u metabolizmu masti i proteina, a stimulira i produkciju drugih enzima gušterače. Smatra se da suprimira osjećaj gladi, a u tom procesu učestvuje i **enterostatin** i **peptid YY**. **Melanocit stimulirajući hormon** (alfa-MSH) je hormon kojeg proizvodi hipofiza i nastaje iz proopiomelanokortina (**POMC**).

Uloga mu je stimulacija produkcije melanina u stanicama kože i kose. Osim toga, djeluje na mozak vezano uz apetit i seksualnu stimulaciju. AGRP direktno koči djelovanje alfa-MSH.

Ovi procesi su prikazani shematski slikom.



Danas se u razumijevanju mehanizma hranjenja ide dalje od ovih neuro-hormonalnih odnosa pri čemu se s unošenjem hrane povezuju i psihološki mehanizmi poput učenja i pamćenja, nagrađivanja, pažnje, odlučivanja, raspoloženja i emocionalnosti. Zbog svega toga, hranjenje danas nije samo jednostavan proces unošenja potrebne energije već i hedonistička reakcija na okoliš bitna u procesima psihološkog i emocionalnog sazrijevanja. Upravo su te više funkcije mozga, nužne za učinkovito iskorištavanje hrane, ciljano mjesto reklama prehrambene i inih industrija vezanih uz hranu. Unos hrane je pod jakim direktnim utjecajem mnogih sastavnica modernog življenja kao što su dostupnost i kvaliteta hrane, veličina i energetska sadržaj obroka, raznovrsnost

okusnih senzacija, a indirektno ovisi o socioekonomskom statusu, stupnju obrazovanja, podložnosti stresu, strategijama poljoprivredne proizvodnje ili cijeni hrane. U skladu s uskom povezanošću prehrane i bitnih psiholoških komponenti svakodnevice, pretjerano hranjenje se vezuje s ovisnošću odnosno postavlja se pitanje može li se pretilost smatrati psihijatrijskim poremećajem. Dakako, tu treba biti jako oprezan zbog sprječavanja dodatne stigmatizacije pretila populacije, ionako izložene čitavom nizu neprimjerenih asocijacija i stereotipa (najčešće se pretilost doživljava posljedicom 'neodgovornog ponašanja' i 'karakterne slabosti'). Istraživanja provedena u tom smjeru potvrđuju određene sličnosti između pretjeranog hranjenja i ovisnosti, a rizik od razvoja pretilosti je veći kod osoba koje pate od psihijatrijskih poremećaja. Model pretilosti koji se zasniva na pretilosti kao posljedici ovisnosti, uvjerljivo objašnjava probleme nekontroliranog unosa hrane u nekih pretilih osoba. Shvaćanje ovisnosti kao dijelom i psihijatrijskog poremećaja omogućava razumijevanje poremećaja ponašanja uključenih u ovisnost (kompulzivnost i gubitak kontrole). Uključivanje i ovog aspekta u razumijevanje pretilosti sigurno bi proširilo i poboljšalo terapiju pretilosti. Kao i u slučaju nikotina, droga i alkohola, ograničen pristup izvoru ovisnosti (hrani bogatoj kalorijama i male nutritivne vrijednosti) bi mogao biti učinkovit način sprječavanja pretjerane konzumacije. Isto tako, farmakološki tretmani koji bi pretjerano uzimanje hrane činili manje 'ugodnim' te koji bi ponudili zamjensko nagrađivanje umjesto 'nagrađivanja' hranom, bi mogli pomoći u kontroli pretilosti.

### ***Psihosomatski uzroci pretilosti***

U prethodnom dijelu opsežno smo objasnili povezanost hormonskog, imunološkog i živčanog sustava. No, uđemo li u područje čiste psihologije, moramo najprije krenuti iz čistog instinkta. Stalna potreba za hranom je biološki imperativ, osnovni instinkt koji je vrlo snažan i prelazi tanku nadogradnju razuma u našoj svijesti. Srećom, ljudi imaju i druge biološke kontrolne mehanizme, poput osjećaja sitosti. U teoriji, osnovni instinkt bi trebao biti reguliran tim kontrolnim mehanizmima. Problem nastaje kada se osnovni instinkt za hranjenjem amplificira (pojača) kroz svijest, odnosno kroz negativne strukture razuma. Tada i osnovni kontrolni mehanizam sitosti bude nadjačan i dolazi do nekontroliranog unosa hrane.

Jedan od osnovnih uzroka pretilosti su **kompulzije**. Prema kineskoj tradicionalnoj medicini, kompulzije pripadaju negativnom aspektu elementa zemlje. U pozitivnom aspektu, dolazi do želje za ugađanjem, hranjenjem, davanjem sebi. I tu bi sve bilo u redu, da se ne upetlja osnovni negativni element: "što ako toga više ne bude?". To izaziva kompulzije, želje za zatrpavanjem straha i gomilanja za "crne dane" koji možda nikada neće niti doći. Paradoksalno je to što u današnjem modernom svijetu čak i kada ljudi zapadnu u financijske krize, imaju dovoljno za osnovne namirnice i rijetko kada budu gladni. Strahovi u našem društvu najčešće su vezano uz druge materijalne gubitke (stan, auto, način i stil života, ljetovanja i zimovanja...), ali ih nesvjesno projiciramo kao strah od gladi. Nisu uzalud naši stari povezivali masno s novčanim aspektom života ("masno platiti"), pa problemi s pretilošću i nekontroliranim unosom hrane često u pozadini ima **strah u materijalnim, novčanim sferama** života. Ovaj strah jednako pogađa i bogate i siromašne, jer je količina novca savršeno u skladu sa drugim zakonima relativiteta, a što je "malo" ili "puno" potpuno je subjektivna kategorija. Mast nam time postaje iluzorna garancija da ćemo i nakon nekog potencijalnog kraha i gubitka imati dovoljno, a hrana sredstvo potiskivanja straha od tog strašnog trenutka. Zanimljivo, čak i kad se desi neki materijalni krah, to nas može odvući u još dublju spiralu prežderavanja, jer nam je to još jedini način da si dokažemo da imamo dovoljno.

Druga, vrlo važna biološka funkcija masnoće je zaštita, najčešće zaštita od vanjskih utjecaja poput hladnoće, ali i zaštita od ranjavanja. Masno tkivo svojim čistim volumenom može fizički štititi od ranjavanja vitalnih organa, što neke životinjske vrste i iskorištavaju. U psihološkom aspektu, masno tkivo je **emotivna zaštita**. *Debelokožac* je termin za osobe koje su neosjetljive i na vanjske emotivne podražaje, ali i na manjak suosjećajnosti i neosjetljivost na temeljne emotivno-etičke principe ponašanja. Nije samo koža ta koja je debela, već se u prenesenom značenju to odnosi i na masno tkivo pod kožom. Masno tkivo i tendencija njegovog nagomilavanja simbolizira potrebu za zaštitom od emocija, i to ne samo negativnih. Tako se štitimo od ljubavi (koja bi nas mogla povrijediti?), povećanjem volumena stvaramo čak i fizičku barijeru u tjelesnom kontaktu. Paradoksalno, ali moderno je društvo željno ljubavi kao nikada prije, a upravo nesvjesno gradi ovakvu zaštitu. Tromost pretilog tijela simbolizira i tromost, neosjetljivost, **emotivnu obamrlost** ili umrtvljenost, gdje manjak ljubavi i strah od negativnih emocija učvršćujemo masnim tkivom i ulazimo u negativnu petlju - osjećamo

sve manje iskrene, otvorene ljubavi (a ne glumatanja ljubavi ili navike i institucije ljubavi), a što je manje ljubavi, to više imamo tendenciju za **kompulzivnom kompenzacijom ljubavi** koju nalazimo u hrani, i to najčešće slatkim namirnicama. To ponekad ne treba biti samo suptilna igra psihosomatike. Psihologija je davno utvrdila kako je u obiteljima gdje dijete bude ugrožavano, ili još gore, seksualno iskorištavano, jedna od prototipnih tendencija debljanje. Ono ne nosi samo zaštitu - debljina postaje sredstvo kojim se želimo učiniti manje lijepima, deformiranim, unakaženim. Ovo je grub primjer, ali i u manje ružnim situacijama tendencija je ista - biti manje poželjan, odnosno **skrivati svoju pravu fizičku ljepotu**.

Znanost je tek u zadnjih dvadeset godina otkrila kako u takvom tkivu gori tiha upala, a u psihološkom aspektu znamo da u tom stanju obamrlosti i zaštite ipak leži i naš bunt (simboliziran upalom), protiv emocija koje nas okružuju ali i **nesvjesni bunt** protiv vlastitih emocija. Masno tkivo time nosi simbolički i rješenje: samo iskaz tog bunta, svijest o njemu, nosi i izlječenje od ove negativne sprege u ljudskoj psihi.



Hrana je i način kompenzacije iskazivanja ljubavi. Imate li rodbinu ili prijatelje koji kad vas pozovu u goste, donose enormne količine hrane? I koji smatraju da vaše prežderavanje njihovom hranom potvrđuje vaše zadovoljstvo njima kao domaćinima i osobama? Ovo je vrlo čest kliše

ponašanja, a mogli bi vam samo reći da vas vole. I dati normalan, dovoljan obrok. Kada ne znamo kako usmjeriti osjećaje, već ih osjećamo samo kao potencijal, pokušavamo izreći te emocije kroz simbole, sredstva. U tome leži **strah od identifikacije sebe s emocijama** ("JA tebe volim"), već koristimo hranu kao posrednika. To može biti simpatično, pogotovo ako domaćin/domaćica doista ukusno kuhaju, ali tijekom vremena postaje zamorno i pitanje je samo do kada ćemo htjeti više igrati takvu igru. Ljubav je i konstruktivna, voli se iskazati osobno, a ne samo kroz posrednike.

I na kraju treba naglasiti vrlo bitnu činjenicu - pretilost je vrlo često subjektivan problem. Premda postoje vrlo jasno i precizni medicinski kriteriji pretilosti, svi smo

svjesni da se neke vitke osobe, barem subjektivno, osjećaju debele. Nekome je dovoljno da dobije mali trbuščić ili malo šire bokove i da se počinje klasificirati u pretilo, premda ne postoji niti jedan objektivni pokazatelj pretilosti. U ekstremnim slučajevima, to čak može dovesti do anoreksije i bulimije, no u većini slučajeva samo donosi kontinuirano svjesno i nesvjesno nezadovoljstvo sobom. To je problem **perfekcionizma**, odnosno ekstremnih kriterija koje postavljamo svojem organizmu. Na taj način na tijelo projiciramo nezadovoljstvom nekim vanjskim okolnostima našeg života kojeg nemamo hrabrosti mijenjati.

Osvrnemo li se na svijet kolektivnog, možemo uočiti puno zamki i klišeja ponašanja koje ovaj svijet nosi. Većina zanimanja u modernom svijetu više ne uključuje fizički rad. U Hrvatskoj, mnogi ljudi radi u terciarnom sektoru i administrativnim zanimanjima u kojima vrlo malo trošimo fizičku snagu. Velik broj zanimanja je statičan (sjedimo ili stojimo), a postoji i snažna tendencija povećanja radnog vremena. U tzv. naprednim kompanijama, kultura ostajanja na poslu do kasnih sati već je više od desetljeća pravi modni hit. I to bi bilo u redu, da paradoksalno efikasnost rada istovremeno dramatično opada. Mogli bismo napisati cijele satire o mladim menadžerima koji *čekaju mail* do sedam navečer, ili o hitnim uzaludnim poslovima koje je šef/šefica zadao svojim zaposlenicima u napadu kompulzije odlučivanja. Dapače, nikada nismo bili manje efikasni, a puno uloženog truda odlazi u vjetar na korist nikome. Velika odgovornost leži upravo na voditeljima (menadžerima) u kompanijama koji bi morali prepoznati da zaposlenik mora imati svoje privatno vrijeme. Ono će otvoriti i vrijeme za tjelovježbu i razmišljanje o prehrani te općenito o prevenciji bolesti i održavanju zdravlja. Takva percepcija se polako otvara u Europskoj uniji, gdje su velike kompanije uvidjele da im ništa ne vrijede zaposlenici koji rade kao ludi nekoliko godina, a poslije ih zadesi bolest koju saniraju godinama i koja nosi gubitak svima, i kompaniji i zaposleniku. Takav trend još nije ozbiljnije došao u našu zemlju, možda je vrijeme da konačno počnemo uvoziti iz modernih društava i dobre navike, a ne samo loše.

### ***Razorne posljedice pretilosti***

Pretilost nije samo stvar izgleda ili stila življenja već vodi u mnoge poremećaje opasne po zdravlje. Povišeni indeks tjelesne mase povezan je s brojnim metaboličkim

poremećajima, dijabetesom tipa II, povišenim krvnim tlakom, bolestima srca i srčanim udarima, oštećenjima mišićno-koštanog sustava, poremećajem disanja u snu, raznim tumorima, a u konačnici i s povećanom stopom smrtnosti. Kronična sistemska upala slabog intenziteta smatra se mehanizmom, direktno ili indirektno, odgovornim za nastanak komplikacija vezanih uz pretilost. Iz evolucijske perspektive možda se može objasniti veza između kronične upale i patoloških posljedica pretilosti. Odgovor tijela na velike stresore, kao što je na primjer infekcija, je bolji ako se mozgu omogući više glukoze, što objašnjava razvoj privremene inzulinske rezistencije periferije u takvim slučajevima. Također je moguće kako je odgovor na infekciju učinkovitiji kad se glukoza više koristi od strane stanica imunog odgovora nego od strane mišića. Primjer je kortizol koji kao glavni hormon stresa, uzrokuje inzulinsku neosjetljivost te akutno stimulira urođeni imunološki odgovor. Ako takvo stanje potraje (kronična upala) dolazi do trajne inzulinske neosjetljivosti periferije. Na staničnoj razini je pokazano kako uslijed stresa dolazi do razvoja otpornosti na djelovanje inzulina. Isto tako, kronični metabolički stres onemogućuje adekvatno lučenje inzulina iz stanica gušterače. Tako se danas pretpostavlja kako je čak 64% slučajeva **dijabetesa tipa II** kod muškaraca i 77% kod žena, direktna posljedica prekomjerne tjelesne težine. Dakle, u pretilosti kronična nekontrolirana sistemska upala slabog intenziteta drži organizam u stalnom stanju stresa koji vodi do razvoja inzulinske neosjetljivosti perifernog tkiva, poremećaja lučenja inzulina, neiskorištavanja glukoze od strane mišića i jetre te dolazi do razvoja metaboličkih poremećaja, oštećenja srca i krvožilnog te mišićno-koštanog sustava.

Poremećaj metabolizma masnog tkiva ima i sistemske učinke uglavnom na mišiće, jetru, gušteraču, srce i mozak. Osim što dolazi do poremećenog metabolizma glukoze, a time i neadekvatnog iskorištenja energije te neosjetljivosti na inzulini, poremećeni odnosi i razine adipokina i citokina iz masnog tkiva djeluju i na druge sustave. Neregulirane razine upalnih citokina i adipokina djeluju na endotelne stanice duž krvnih žila što aktivira stanice imunog odgovora. Neutrofili i monociti iz cirkulacije zaustavljaju se duž ovako stimuliranih endotelnih stanica i pojačavaju stanje upale koje dodatno remeti funkciju endotelnih stanica. Dolazi do usporavanja cirkulacije i općenito promijenjene hemodinamike, nakupljanja upalnih stanica, trombocita, masnih kiselina i oksidiranih molekula LDL kolesterola, 'pjenušavih' makrofaga (*foam cell*), promjena u strukturi krvne žile i nastajanja ateroma, osnove daljnjih **aterosklerotičnih promjena**. Promjene

u krvožilnom sustavu vode do **povišenja krvnog tlaka, oštećenja srca, srčanih udara i oštećenja bubrega.**

Od oštećenja mišićno-koštanog sustava s pretilošću se najčešće povezuje **osteoartritis**. Dugo se smatralo kako povećana tjelesna masa predstavlja povećano mehaničko opterećenje uslijed čega dolazi do oštećenja i upale u različitim zglobovima organizma. No, prisutnost upale i u zglobovima koji nisu toliko izloženi mehaničkom opterećenju ukazuje na postojanje drugog ili dodatnog uzroka. Nedavna istraživanja povezuju poremećeni metabolizam lipida s upalom u zglobovima. Tako je pokazana uloga adipokina u patogenezi osteoartritisa, povišene serumske koncentracije kolesterola su identificirane kao čimbenik rizika, nađeno je odlaganje lipida u zglobovima u fazama i prije promjena na histološkoj razini, a analize ekspresije gena i proteina povezuju poremećeni metabolizam lipida i osteoartritis.

Podaci Američkog instituta za istraživanje tumora (*American Institute for Cancer Research*) i Svjetskog fonda za istraživanje tumora (*World Cancer Research Fund*) povezuju pretilost s **ezofagealnim, pankreasnim, kolorektalnim, endometrijalnim, bubrežnim te karcinomom dojke**. Pretpostavlja se kako je pretilost uzrokom oko 20% svih tumora, a pretilost u kombinaciji s prehranom čak 35% svih tumora. Mehanizmi povezanosti razlikuju se od tumora do tumora. Poznata je povezanost pretilosti s razinom estrogena žena u menopauzi, koji su pak odgovorni za tumore dojke i endometrija. Inzulin je jedan od čimbenika razvoja karcinoma crijeva i prostate, a u pretilih osoba je inzulin povišen zbog inzulinske otpornosti. Kod nekih je pak tumora stalna upala čimbenik razvoja malignog procesa. I indirektne posljedice pretilosti su dio patogeneze tumora, kao povišeni krvni tlak kod karcinoma bubrega ili masna jetra kod karcinoma jetre.

Osim povezanosti s kardiovaskularnim bolestima, ubojicom broj jedan danas, te s raznim vrstama tumora, pretilost je i najznačajniji čimbenik rizika za razvoj **poremećaja disanja pri spavanju**, povezuje se i s **Alzheimerovom bolešću** preko 'vaskularne hipoteze' (u osnovi bolesti su poremećaji cirkulacije u krvožilnom sustavu koje nalazimo i kod pretilih osoba), te s raznim poremećajima imunog odgovora – **alergijski rinitis, astma i dermatitis**. Kako su metabolizam i imuni sustav evolucijski vrlo povezani, nije čudno da citokini (kao prvenstveno medijatori upalnog sustava)

djeluju na metaboličke putove te da adipokini (prvenstveno medijatori metaboličkog statusa) djeluju na imuni sustav. Ta međuigra se smatra osnovom povezanosti povećanja učestalosti pretilosti i povećane učestalosti poremećaja imunog odgovora u moderno doba. Povišene razine leptina u pretilosti smanjuju proliferaciju (diobu) regulirajućih T limfocita, limfocita čiji poremećaj broja ili funkcije se smatra sastavnim dijelom patogeneze velikog broja poremećaja imunog sustava. Osim toga, sam leptin djeluje direktno na odgovor pluća u alergiji. Masno tkivo u pretilosti stalno proizvodi proupalne citokine, ali i smanjeno proizvodi protuupalne citokine (IL-10) koji su nužni u održavanju homeostaze imunog sustava. Pretilost smanjuje tolerantnost imunog sustava spram antigena (podloga autoimunim poremećajima) i gura imuni odgovor u smjeru Th2 profila citokina (kojeg nalazimo u poremećajima karakteriziranim pretjeranom reakcijom imunog sustava). Također, sve je više studija koje povezuju promjene crijevne flore s razvojem alergija, astme i atopijskog dermatitisa. Prethodi li promjena u prehrani promijenjenoj crijevnoj flori koja onda vodi u poremećaje imunog sustava ili promijenjena crijevena flora vodi pretilosti koja onda uzrokuje te poremećaje teško je reći. Vjerojatnije je kako se radi o paralelnim i neodvojivim događajima. Za očekivati je kako će s vremenom biti sve više informacija o povezanosti bolesti učestalijih u moderno doba i poremećaja prehrane.

### ***Lijekovi koji izazivaju pretilost***

Pretilost ne mora biti samo posljedica unutrašnjih fizioloških i psiholoških čimbenika. Postoji više klasa lijekova koji vrlo često izazivaju pretilost, a to ponekad ovisi o dozi (kao kod kortikosteroida), a ponekad i o drugim individualnim faktorima (psihijatrijski lijekovi). Postoji više predloženih mehanizama, ali u slučaju psihijatrijskih lijekova, znamo da djeluju na slične receptore kao i neki lijekovi koji se koriste ili su se koristili za liječenje pretilosti.

**Kortikosteroidi** (glukokortikoidi) su lijekovi koji djeluju na isti receptor kao i hormon kortizol iz nadbubrežne žlijezde. Oni učestvuju u različitim metaboličkim i imunološkim procesima, a kao lijekovi koriste se za gotovo sve upalne bolesti. Oralni kortikosteroidi koriste se najčešće kod reumatoidnog artritisa, upalnih bolesti crijeva te drugih autoimunih bolesti (lupus, multipla skleroza..). Povišena količina kortikosteroida

uzrokuje Cushingov sindrom, bolest koja je između ostalog karakterizirana otpornošću tkiva na iznulin, tendenciji povećanoj razini glukoze u krvi, te nepravilnom metabolizmu masti - što iznimno podsjeća na klasičan mehanizam pretilosti. Da li će se Cushingov sindrom javiti, ovisi o dozi i dugotrajnosti liječenja, no većina pacijenata na kroničnoj terapiji razvije neke od vidova ove bolesti kao posljedice liječenja. Nakupljanje masnog tkiva izazvanog kortikosteroidima, kao što smo već rekli, zbiva se u području lica, stražnjeg dijela vrata i gornjeg dijela leđa. Ovakav tip debljanja, ako se javi, gotovo je nemoguće spriječiti lijekovima protiv pretilosti ili dijetetskim mjerama, stoga će sve ovisiti o načinu liječenja i smanjivanjima doze kortikosteroida ukoliko dođe do smirivanja bolesti. Sreća je u nesreći što kortikosteroidi koji se koriste u dermatologiji lokalnim putem te kod astme i alergijskog rinitisa inhalacijskim putem, gotovo nikada ne izazivaju ovakav tip debljanja. To se ne zbiva zbog toga što su to "pametniji" kortikosteroidi, već nas od nuspojava spašava mala doza primijenjena lokalno, te njihovo brže uklanjanje iz organizma.

Lijekovi koji se koriste u psihijatriji najpoznatija su klasa lijekova koja izazivaju debljanje. Ponekad naiđemo na komentare na forumu gdje ljudi opisuju svoja iskustva debljanja izazvanog lijekovima koji su dobili zbog psihičkih tegoba, a povećanje tjelesne mase zna biti drastično. Među takvim lijekovima poznat je **litij**, stari lijek za bipolarnu poremećaje, ali i cijeli niz lijekova poput **olanzapina** (Zyprexa), **paroxetin** (Xeroxat), **klorpromazin**, ali i lijekovi protiv epilepsije poput **valproične kiseline**. Do koje mjere će se pretilost javiti ovisi o individualnim faktorima. Kod nas se pacijenti relativno rijetko upozoravaju na ovu moguću nuspojavu, vjerojatno i zbog prirode samih bolesti.

Među drugim klasama lijekova, pretilost kao nuspojava opisana je i među modernim lijekovima za reumatoidni artritis (**Etanercept**, **Enbrel**), što nije neobično. Ovi lijekovi smanjuju TNF-alfa proupalni faktor, koji osim u upali, učestvuje i u smanjenju apetita. Antiestrogeni poput **tamoksifena**, korišteni za liječenje raka dojke, također mogu izazvati pretilost, a rjeđe i neki **beta-blokatori** koji se koriste za liječenje povišenog krvnog tlaka (propranolol, doksazosin).

## ***Liječenje pretilosti***

U terapiji pretilosti treba voditi računa o nekim posebnostima kako terapijskih mogućnosti tako i pretilosti kao stanja. Lijekovi koji se koriste smanjuju unos hrane ili povećavaju potrošnju energije, no ne 'liječe' pretilu osobu. Monoterapije imaju relativno slab učinak (oko 10% gubitka tjelesne mase) i kroz dulje vremensko razdoblje ograničen učinak zbog kompenzacijskih mehanizama organizma. S praktičnog gledišta, pretilost se tretira na par načina. Terapeut može ukazati na trenutno stanje tjelesne težine i odmah započeti s nekom od terapija. No, može i ignorirati stanje te čekati pacijentovo obraćanje za pomoć uslijed povećane tjelesne težine. Isto tako može i pričekati razvoj neke od komplikacija vezanih uz pretilost te onda njih tretirati. Na žalost, mnogi liječnici čekaju ovaj zadnji scenarij jer neke od komplikacija pretilosti danas imaju zadovoljavajuće terapije. Jedan od razloga zbog kojih liječnici nerado tretiraju pretilost je ograničenost terapijskih mogućnosti i njihove učinkovitosti. Smatra se kako monoterapija ne uspijeva izazvati gubitak tjelesne mase za više od 10%, a pretpostavlja se kako je gubitak od najmanje 12% onaj koji smanjuje nastanak komplikacija pretilosti. Drugi razlog je strah od razvijanja ovisnosti primjenom nekih lijekova, a uslijed kemijske sličnosti sa spojevima koji izazivaju ovisnost (lijekovi koji djeluju na smanjenje apetita). Treći razlog je razvoj kompenzacijskih mehanizama uslijed terapije. Naime, tijelo reagira na terapiju aktivirajući mehanizme koji sprječavaju gubitak tjelesne mase. I četvrto je toksičnost nekih lijekova koji se koriste u tretiranju pretilosti.

Kriteriji za tretiranje pretilosti su vrijednosti indeksa tjelesne mase. Ako je vrijednost indeksa  $>30 \text{ kg/m}^2$  može se započeti s terapijom. Isto tako može se započeti s terapijom ako je indeks između  $27$  i  $30 \text{ kg/m}^2$ , a prisutni su dijabetes, povišeni krvni tlak, poremećaj disanja u snu ili neko drugo stanje kojem bi pogodio gubitak težine. Također je bitan dijagnostički kriterij i opseg struka (mjera visceralne pretilosti), a gornje vrijednosti su  $94 \text{ cm}$  za muškarce i  $80 \text{ cm}$  za žene. Preporuča se provjeriti i razine šećera, lipida (HDL i LDL kolesterola te njihov omjer i triglicerida) u krvi te krvni tlak. Prije početka bitno je smanjiti očekivanja od terapije jer pacijenti obično gubitak mase manji od 15% smatraju neuspjehom i odustaju od terapije. Rijetko koja pak monoterapija uspijeva smanjiti tjelesnu težinu za više od 10%, a gubitak manji od 5% se smatra neuspješnim odnosno zahtijeva promjenu pristupa. No, u svakom slučaju prvi i

najznačajniji korak je razvijanje svijesti o tome što, gdje i pod kakvim uvjetima se jede, te povećanje fizičke aktivnosti. Ako promjene u načinu prehrane i povećana fizička aktivnost ne urode plodom kroz 3 mjeseca, preporuča se započeti s terapijom.

### ***Individualni pristup pretilosti***

Kao što je rečeno, u većini slučajeva pretilost se počinje liječiti tek kada nastaju sekundarne tegobe i bolesti vezane uz pretilost. Statistički, najčešće se radi o *dislipidemijama*, odnosno povišenom kolesterolu i trigliceridima, ali i dijabetesu tip II te metaboličkom sindromu. Rjeđe se može raditi i o osteoartritisu, te hormonskim tegobama u žena. Liječnici posežu tada za lijekovima koji kontroliraju posljedicu i koji obično iskazuju rezultat. No, to zna biti i medvjeda usluga pacijentima. Danas svi vole više "popiti tabletu" nego promijeniti životni stil, a moderna medicina pacijentima time daje alibi i dodatni izlaz da ne naprave ono što bi trebali, a to je radikalna i trajna promjena unosa kalorija, pažnja na prehranu te povećanje fizičke aktivnosti.

U odabiru terapije, danas dominira upravo liječenje posljedica, odnosno sekundarnih bolesti. Individualni pristup se najčešće i svodi na odabir lijekova sukladno posljedicama pretilosti. No, trebao bi uključivati i više, a to je savjetodavna uloga oko prehrane, fizičkih vježbi, ali i pronalasku individualnih psihičkih i socijalnih uzroka same pretilosti - a za to prosječan liječnik ili zdravstveni djelatnik najčešće nema ili dovoljno vremena ili dovoljno obrazovanja iz svih navedenih područja. Bez tako opsežnog pristupa, djelotvornost liječenja pretilosti znatno je umanjena.

### ***Farmakološki pristupi liječenju pretilosti***

Bilo da su biljnog ili sintetskog podrijetla, sve aktivne tvari koje koristimo u liječenju pretilosti možemo svrstati u nekoliko klasa:

- inhibitore enzima koji probavljaju kalorične komponente hrane (masti, ugljikohidrate)
- tvari koje djeluju povećavajući osjećaj sitosti i/ili smanjujući osjećaj gladi

- tvari koje djeluju na povećanu razgradnju (katabolizam) i time smanjuju i masno tkivo

Osim ovih "direktnih" lijekova, koriste se i lijekovi za sekundarne posljedice pretilosti, poput lijekova za liječenje dijabetesa tipa II, te lijekova koji smanjuju povišen kolesterol i trigliceride, o čemu će riječi biti malo kasnije.

### **Zabranjeni lijekovi**

Gotovo niti jedna klasa lijekova nije pretrpila toliko padova koliko lijekovi protiv pretilosti, s brojnim javnim debatama oko etičnosti i svrsishodnosti njihove primjene. Uglavnom nije dovedena u pitanje njihova djelotvornost, već nuspojave i komplikacije koji ti lijekovi izazivaju. To je i urodilo cijelim crnim tržištem tim lijekovima za kojim lakovjerni ljudi olako i dalje posežu.

**Amfetamin** ("speed") i **metamfetamin** ("met", "ice") danas uglavnom znamo s crnih kronika kao droge, odnosno sredstva zlorabotrebne. Malo ljudi zna da su ti lijekovi do relativno nedavno bili na listi odobrenih, a prodavali su ih današnji farmaceutski giganti. Ovi spojevi, derivati molekule fenil-etil-amina, bili su prisutni na tržištu nekoliko desetljeća, a opsežnije su se počeli primjenjivati u dvadesetim i tridesetim godina dvadesetog stoljeća. Neki znanstvenici vjeruju da su ih uzimali i vođe poput Hitlera, ali i vojnici u drugom svjetskom ratu. Amfetamini su vjerojatno najbolji anorektici (tvari koje smanjuju apetit) koje smo ikada pronašli, no s cijelim profilom nuspojava koje nosi, uz ostalo i psihičku i fizičku ovisnost koje izazivaju. U doba *rave* generacije devedesetih, *partijaneri* su se prepoznavali upravo po vitkoj liniji i upalom licu, a najpopularnija droga ecstasy (extasy, 3,4-metilendioksi-amfetamin) je također odličan anorektik. Kada nije bilo droge, još u devedesetima se u nekim ljekarnama mogao kupiti lijek protiv pretilosti na bazi amfetamina i koji se služio kao "nadmjestak" za drogu. Gotovo je nevjerojatno da se nakon zabrane u šezdesetim i sedamdesetim godinama kao javno dostupne droge, ova klasa lijekova za pretilost ozbiljno zabranila za nekontroliranu upotrebu tek dvadesetak godina kasnije. Ona je još uvijek odobrena u rijetkim slučajevima, ali pod striktnim nadzorom. Sumorni film *Rekvijem za snove* govori o socijalnom i psihološkom padu obitelji u kojoj majka narkomana i sama postaje narkomanka ovisna o amfetaminskim tabletama protiv pretilosti. Smrt nekoliko poznatih osoba u zadnjim godinama upravo se dovodi u vezu s crnim tržištem

amfetaminskih preparata koje su te osobe uzimale da održe vitku liniju. Ova kontroverzna klasa lijekova ostavila je jedan od najdubljih socijalnih, političkih i artističkih upliva u modernom društvu.

**Sibutramin** je inhibitor povratka norepinefrina, serotonina te u manjoj mjeri dopamina u živčane završetke. Djeluje na živčani sustav smanjujući unos hrane (za oko 20%). U trećine pacijenata dovodi do pada tjelesne težine od 10%, a u ostatku ispitivanih 5%. Uzrokuje promjene u tjelesnoj masi, opsegu struka, razinama glukoze, hemoglobina A1c, triglicerida te HDL kolesterola, ali dovodi i do povećanja krvnog tlaka i broja otkucaja srca. Kombinacija sibutramina i orlistata (još uvijek odobrenog lijeka) nema povoljnije djelovanje od pojedinačnih terapija. Da je ovaj članak pisan prije godinu dana, Sibutramin (Reductil) bio bi naveden u sljedećem odlomku. No, sve svjetske regulatorne agencije (FDA, EMEA, te agencije velikih zemalja) zabranile su ovaj lijek nakon utvrđenih brojnih kardiovaskularnih pojava. Paradoksalno, upravo se lijekovi protiv pretilosti uzimaju kako bi se spriječio negativan utjecaj povećane tjelesne težine na kardiovaskularni sustav. Stoga je medicinska javnost s razlogom, nakon nekoliko godina dvojbi, zaključila kako je rizik korištenja ovog nekoć popularnog lijeka i u Hrvatskoj daleko veći od koristi. Zanimljivo, premda je molekula bila u vlasništvu tvrtke Abbott Laboratories, aktivna komponenta se *ilegalno* nalazila u brojnim "dodacima prehrani". Objavljen je slučaj trovanja dodatka prehrani s "kineskim ljekovitim biljem" koji je sadržavao dvostruku dopuštenu dozu ovog lijeka, i to bez deklaracije. FDA je utvrdila da je skoro tridesetak registriranih proizvoda ilegalno sadržavalo ovaj spoj! Možemo zamisliti što se moglo prodavati (ili čak prodaje) kod nas, gdje ne postoji sustavno ispitivanje tvorničkih lotova dodataka prehrani na moguće ilegalno prisutne lijekove.

**Rimonabant** je specifični antagonist CB-1 kanabinoidnog receptora i kao takav smanjuje unos hrane bogate ugljikohidratima i mastima umanjujući doživljaj ugodnih senzacija. Zanimljivo, rimonabant (Acomplia) nastao je na temelju jedne zabranjene ljekovite biljke - marihuane. Naime, marihuana je u nekim državama odobrena za liječenje manjka apetita izazvana tumorima, a uživaoci marihuane već desetljećima znaju da *joint* može pojačati apetit. Marihuana sadrži kanabinoide, tvari koje djeluju na iste receptore kao i *endokanabonoidi* koje ljudski organizam stvara sam. Ukoliko kanabioide povećavaju apetit, logično je bilo pretpostaviti da će antagonisti, tvari koji sprečavaju aktivaciju receptora, smanjiti apetit. Pretpostavka je bila točna. Prosječan

gubitak tjelesne mase uz rimonabant je oko 8%, a uz to dolazi i do pada u razinama triglicerida, LDL kolesterola, inzulina, leptina, CRP-a te povećanja razina HDL kolesterola i adiponektina. Nuspojave su bile odveć izražene: depresivne promjene raspoloženja, mučnina, povraćanje, glavobolje, vrtoglavice, anksioznost i nesanice. Stoga je slava ovog lijeka Sanofi-Aventisa trajala kratko, svega nekoliko godina, prije no je povučen s tržišta 2009 godine.

**Efedra**, ekstrakt biljke kineske herbalistike (*Ephedra sinica*) sadrži derivat feniletil-amina efedrin. On se u kombinaciji s metilksantinima (poput kofeina) godinama koristi u terapiji astme pri čemu je primijećen gubitak tjelesne mase, no uz kardiovaskularne i neuropsihijatrijske nuspojave što 2004. rezultira zabranjivanjem efedre kao sastojka



biljnih i drugih preparata u količinama većim od 10mg. Studija iz 2006. o učinku biljnog preparata, koji je među ostalim sadržavao i efedru, sugerira kako uloga efedre u terapiji pretilosti nije još izgubljena, a debate oko zabrane efedre još uvijek traju. Selektivni agonizam  $\beta 3$  adrenergičkog receptora uzrokuje povećanu lipolizu, oksidaciju masti, potrošnju energije i stimulaciju djelovanja inzulina. Iako su ispitivanja  **$\beta 3$  adrenergičkih agonista** na glodavcima pokazala obećavajuće rezultate, studije na ljudima nisu pokazale učinkovitost. Jedna od teorija kojom se objašnjava nastanak pretilosti je ona o poremećaju cirkadijanog ritma koji regulira nakupljanje i skladištenje masti (analogija s hibernirajućim životinjskim vrstama koje spremaju masti na osnovi cirkadijanog ritma). Davanje **bromokriptina** bi trebalo regulirati poremećeni cirkadijani ritam. Prvotni rezultati su bili ohrabrujući i Ergocet je bio odobren za terapiju dijabetesa uz uvjet da se učine dodatne studije neškodljivosti – te studije nisu nikad napravljene. **Ekopipam** je antagonist receptora za dopamin 1 i 5, prvotno dizajniran za terapiju odvikavanja od kokainske ovisnosti. Ispitivan je za terapiju pretilosti, ali je povučen iz tih istraživanja (vjerojatno zbog psihijatrijskih nuspojava – depresije, anksioznosti). **Axokin** je neurotrofni čimbenik koji djeluje preko JAK STAT signalnog puta u mozgu, kao i leptin. Nije pokazao značajan učinak, a čak dvije trećine ispitanika je razvilo protutijela.

**Diuretici** nisu zabranjena klasa lijekova, ali nisu namijenjeni korištenju u pretilosti. To ih ne spašava zloupotrebe. Znaju ih koristiti djelatnici u modnoj industriji i umjetnosti kako bi u vrlo brzom roku izgubili kilažu prije nastupa, a zbog pojačanog izbacivanja vode putem bubrega. Ne moramo trošiti riječi kako je ova igra opasna i nema veze s gubitkom masnog tkiva.

### **Lijekovi odobreni od strane FDA i EMEA**

**Orlistat** je inhibitor lipaze gušterače i na taj način smanjuje crijevnu razgradnju masti. Ima slab učinak kod prehrane s malim sadržajem masti, a kako se ne apsorbira značajno nema ni bitne sistemske nuspojave. Kliničke studije pokazuju smanjenje tjelesne težine za oko 8%, značajno smanjenje razina LDL, HDL kolesterola, triglicerida, hemoglobina A1c, krvnog tlaka. Od nuspojava uglavnom dolazi do gubitka masti stolicom te probavnih neugoda koje se s vremenom smanjuju. Također može doći i do gubitka vitamina topivih u mastima što može zahtijevati dodavanje vitamina prehrani.

**Simpatomimetici.** Fentermin, dietilpropion, benzfetamin i fendimetrazin se nazivaju simpatomimetici jer djeluju kao adrenergički neurotransmiteri, a djeluju tako što smanjuju povrat norepinefrina i dopamina u živčane završetke. Studije pokazuju učinkovitost u smanjenju tjelesne težine. Odobreni su samo za kratkotrajne terapije (do 12 tjedana) zbog potencijala razvoja ovisnosti.

### **Lijekovi koji se mogu koristiti, a razvijeni su za druge indikacije**

**Metformin** je bigvanid odobren u terapiji dijabetesa jer smanjuje proizvodnju glukoze od strane jetre, smanjuje crijevnu apsorpciju glukoze i pojačava inzulinsku osjetljivost. Smatra se korisnim kod pretilih osoba s povišenim rizikom od razvoja dijabetesa ili već razvijenim dijabetesom.

**Pramlintid** je sintetski oblik peptida amilina, kojeg inače luči gušterača zajedno s inzulinom. Odobren je za dijabetes, gdje u odnosu na ostale lijekove koji se koriste (inzulin, sulfonilurea, tiazolidinedoni) dovodi do gubitka tjelesne mase.

**Exenatid** je peptid kojeg proizvode žlijezde slinovnice guštera *Heloderma suspectum*, analog GLP-1 peptida kojeg proizvode stanice crijeva kao odgovor na hranu. GLP-1

inhibira lučenje glukagona, stimulira produkciju inzulina, glukoneogenezu i usporava pražnjenje želuca, smanjuje unos hrane te pojačava osjećaj sitosti. Odobren je za terapiju tipa II dijabetesa. Nuspojave su glavobolja, mučnina i povraćanje.

**Oktreotid** je analog somatostatina, peptida koji djeluje na probavni trakt i mozak tako što inhibira oslobađanje inzulina, glukagona, hormona rasta i još nekih peptidnih hormona. Odobren je za terapiju akromegalije, za proljeve i crvenila povezane uz karcinome te za proljeve nepoznate etiologije. Može se koristiti i kod pretilosti uzrokovane ozljedom hipotalamusa kada dolazi do pretjeranog izlučivanja inzulina. Smanjuje pražnjenje želuca, normalizira vrijednosti grelina. Maksimalno ostvareni smanjenje tjelesne težine je oko 3.5%.

**Atomoxetin** je inhibitor povratka norepinefrina u središnjem živčanom sustavu, a koristi se u terapiji poremećaja pažnje odnosno sindromu hiperaktivnosti. Rezultati kliničke studije u kojoj se ispitivao gubitak tjelesne mase, ukazuju na potencijal u terapiji pretilosti.

**Hormon rasta** povećava sadržaj proteina u tijelu, a smanjuje sadržaj masti, pogotovo visceralne masti. Jedna istraživačka grupa identificirala je fragment hormona rasta za koji se pretpostavlja samo lipolitičko djelovanje i trenutno se ispituje njegova djelotvornost u terapiji pretilosti.

**Fluoxetin, Sertralin** su selektivni inhibitori povrata serotonina u živčane završetke, a odobreni su za tretman depresije. Iako nisu izrazito potentni u terapiji pretilosti, preporučaju se kod depresivnih pretilih osoba umjesto tricikličkih antidepresiva koji izazivaju povećanje tjelesne mase.

**Bupropion** je inhibitor povrata norepinefrina i dopamina odobren za liječenje depresije i odvikavanje od pušenja. Kako je indiciran s ciljem sprječavanja debljanja nakon prekida pušenja pretpostavka je kako bi se mogao koristiti u terapiji pretilosti neovisno o pušenju. U jednom istraživanju pokazano je smanjenje tjelesne mase za oko 6%.

**Topiramate** je slabi inhibitor karbonat dehidrataze odobren za terapiju epilepsije. Ispitivan je i u terapiji pretilosti gdje je pokazao smanjenje tjelesne mase za 4% nakon 3 mjeseca i 7% nakon godinu dana. Učinkovit i kod poremećaja hranjenja te u sindromu Prader-Willi.

**Zonizamid** je antiepileptik koji djeluje kao aktivator serotonina i dopamina te inhibitor kanala natrija i kalcija. Mehanizam preko kojeg smanjuje tjelesnu masu nije razjašnjen. U studijama je pokazano smanjenje tjelesne mase za oko 9%.

**Lamotrigin** je antiepileptik koji ne uzrokuje debljanje. Smanjenje tjelesne mase, ispitivano u jednoj kliničkoj studiji, pokazalo se rubnim.

### Lijekovi u raznim fazama razvoja

**Leptin** je adipokin koji sudjeluje u regulaciji unosa i potrošnje energije djelovanjem na hipotalamus. Nedostatak leptina uzrokuje pretilost u ljudi i životinja. U kliničkim istraživanjima umanjuje mnoge simptome lipodistrofije. Nije učinkovit u većine pretilih osoba jer je kod njih razvijena neosjetljivost praćena visokim koncentracijama leptina u plazmi. Kombinirana terapija leptina i amilina dovodi do većeg gubitka tjelesne mase nego u slučaju terapije samo leptinom ili samo amilinom, što sugerira obnavljanje osjetljivost na leptin amilinom. Neuropeptid Y djeluje stimulirajuće na unos hrane, inhibirajuće na potrošnju energije te je tako povezan s povećanjem tjelesne mase. Nekoliko kliničkih studija s **antagonistima neuropeptid Y receptora** je u tijeku. Miševi bez 5HT<sub>2C</sub> receptora (5HT – serotonin) teže postižu sitost pa povećano unose hranu, a mutacija receptora se kod ljudi povezuje s razvojem pretilosti. **Lorcaserin** se danas ispituje kao agonist serotoninskog receptora u terapiji pretilosti. **Peptid YY3-36** je hormon kojeg proizvodi probavni trakt u proporciji s kalorijskim sadržajem obroka. U pretilih osoba razine hormona nakon obroka su niže nego u normalnih osoba. Trenutno se ispituje u formulaciji nazalnog spreja (Merck). **Oxyntomodulin** je peptid kojeg proizvodi probavni trakt kao odgovor na hranu. Životinje kojima je ubrizgan imaju smanjeni sadržaj masti i smanjeno unose hranu. U kliničkim ispitivanjima pokazano je smanjenje unosa hrane i razina leptina te povišene razine adiponektina. MCH-1 je jedan od dva (MCH-2) receptora melanin koncentrirajućeg hormona čija aktivacija dovodi do pojačanog hranjenja i debljanja. **Antagonisti receptora melanin koncentrirajućeg hormona** smanjuju unos hrane i debljanje, a djeluju i kao antidepresivi i anksiolitici. **Blokada H3 receptora** povećava razinu histamina koji onda djelovanjem na H1 receptor smanjuje unos hrane. Grelin je mali peptid kojeg sintetiziraju stanice želuca za vrijeme hranjenja. Kronično davanje životinjama uzrokuje pretjerano hranjenje i

debljanje. **Antagonisti grelina** se razvijaju kao potencijalna terapija pretilosti. Nastajanje povećanog masnog tkiva zahtijeva angiogenezu pa je koncept **inhibicije angiogeneze** sve više zanimljiv i u tretmanu pretilosti (fumagillin, TNP-470).

Kombinacija bupropiona i naltreksona - **Contrave**. Naltrekson je indiciran za liječenje alkoholizma inhibicijom  $\mu$  opioidnog receptora i pretpostavlja se kako bi mogao pojačati učinkovitost bupropiona.

Kombinacija bupropiona i zonizamida - **Empatic**. Kombinacija se pokazala učinkovitijom od pojedinačnih terapija.

Kombinacija topiramata i fentermina - **Qnexa**. Više od polovice ispitivanih koji su tretirani ovom kombinacijom je izgubilo više od 10% tjelesne težine.

### ***Tretmani u liječenju pretilosti***

**Akupunktura.** Četiri studije su provedene s ciljem ispitivanja utjecaja akupunkture na pretilost. Dvije su pokazale smanjenje gladi, a druge dvije nisu pokazale smanjenje tjelesne mase.

**Kozmetički tretmani** su najpopularniji ne-medicinski pristupi. Iza ovih tretmana stoji impozantni instrumentarij, koji uključuje razne maske, blata, obloge, termo-deke i folije, pilinge, do modernijih pristupa vakuumom i ultrazvukom. Usprkos popularnosti, njihova je djelotvornost anegdotalna, odnosno ovisi od slučaja do slučaja i nije opsežnije ispitivana kliničkim studijama.

**Homeopatija.** Dva homeopatska pripravka su ispitivana u dvije kliničke studije. *Helianthus tuberosus* D1 se pokazao učinkovitim dok Thyroidinum 30CH nije.

**Hipnoza.** Ispitivana je u 6 studija gdje se pokazalo kako primjena hipnoze kao dodatne terapije pokazuje mali, ali značajni dodatni gubitak mase.

## ***Minerali i metaboliti***

Krom je element u tragovima koji je ujedno i kofaktor inzulinu. Studije koje su ispitivale **krom pikolinat** pokazale su statistički značajno, no klinički neznačajno smanjenje tjelesne mase. Krom pikolinat je jedan od najpoznatijih mineralnih pripravaka koji pomažu u dijabetesu tip II. Krom je neophodan faktor koji pomaže aktivaciji inzulinskog receptora, ali u kontekstu pretilosti djeluje samo na jedan od faktora u pretilosti, a to je inzulinska rezistencija. Stoga i ne čudi njegov relativno limitiran učinak, no u slučajevima pretilosti gdje postoji jasan pokazatelj problema metabolizma glukoze, može biti dobrodošao dodatak u prehrani. **Hidroksimetil butirat** je metabolit leucina koji sprječava razgradnju proteina a u dvije studije pokazuje smanjenje mase masnog tkiva. **Piruvat** je intermedijer u metabolizmu glukoze i pretpostavka je kako povećava učinkovitost vježbanja. Iako se danas dodaje biljnim pripravcima za tretman pretilosti, malo je dokaza koji potvrđuju njegovu djelatnost.

13 studija je ispitivalo učinkovitost **konjugirane linolne kiseline** (CLA) različitih mjesta nezasićenja, i malo je dokaza koji bi išli u prilog djelotvornosti, uz bojazan oko



toksičnosti za jetra izazvanu nekim od izomera ove kiseline. No, meta analiza kliničkih studija opravdala je upotrebu ove kiseline, ali u dozi od 3,6 grama dnevno. Glavni izvor konjugirane linolne kiseline je ulje šafranike (*Carthamus tinctorius*) i usprkos debatama, još uvijek prevladava mišljenje kako su koristi CLA veće od potencijalnih rizika, te je ovaj poznati preparat odobren kao dodatak prehrani.

Istraživanja pokazuju negativnu korelaciju razina **kalcija** i pretilosti. U kliničkim studijama kalcij je dodavan različitim dijetama i pokazano je dodatno smanjenje tjelesne težine i sadržaja masti. Studije samo s kalcijem nisu pokazale učinke.

## ***Biljni preparati i pretilost***

**Kofein** je prirodni spoj (metil-ksantin) koji se nalazi u crnom i zelenom čaju, te kavi. On dolazi kao pročišćena supstancija u mnoge preparate za mršavljenje, ali i u vanjske pripravke protiv pretilosti i celulita. Kako je u našim krajevima konzumiranje kave uobičajen ritual mnogih, treba biti oprezan s uzimanjem ovih preparata ukoliko pijemo puno kave, jer premašivanje doze kofeina može izazvati nervozu, rast krvnog tlaka, lupanje srca i nesanicu. O njegovom djelovanju pročitajte odmah u odlomku o zelenom čaju.

**Ekstrakt zelenog čaja** (*Camellia sinensis*). Nevjerojatno, ali zeleni čaj je jedna od klinički najispitivanijih biljaka u liječenju pretilosti. Ekstrakt sadrži katehine (epigalokatehin galat) i kofein, no ovisno o izvoru i sorti čaja, ovaj sadržaj kofeina može znatno varirati. Čini se da prisutnost kofeina, makar u manjoj dozi, sinergijski pomaže katehinima u djelovanju. Katehini zelenog čaja inhibiraju katehol-*O*-metil transferazu,



*Camellia sinensis*

enzim koji razgrađuje norepinefrin. No, katehini djeluju i na enzime fosfodiesteraze, a inhibicija nekih klasa ovih enzima može djelovati protuupalno (PDE4). Katehini i kofein stimuliraju termogenezu, povećavaju metabolizam i oksidaciju masti, tako da je djelovanje zelenog čaja posljedica sinergijskog učinka na više ciljnih molekula u organizmu. Provedene su dvije meta-analize s ciljem analize različitih kliničkih studija. U jednoj se uspoređeno 11, a u drugoj 15 kliničkih studija. Obje analize pokazuju statistički signifikantno smanjenje težine te drugih parametara pretilosti (BMI, opseg struka, omjer opsega struka i bokova), no to smanjenje je relativno skromno premda potpuno signifikantno. Meta analize pokazuju kako je uzimanje kofeina uz zeleni čaj pozitivan faktor, no taj pozitivan faktor djelovanja kofeina *ne* raste s pojačanjem doze kofeina. Ove analize trebale bi potaknuti ljude da u svoje kure mršavljenja uključe i zeleni čaj u redoviti program ishrane, premda bez uključenja drugih prostupa, zeleni čaj će imati skroman utjecaj na sam tijek mršavljenja.



*Ilex paraguariensis*

**Mate čaj** (*Ilex paraguariensis*) i **gvarana** (*Paullinia cupana*) dvije su vrlo poznate biljke koje sadrže

metilksantine, najčešće kofein. Stoga ulaze u klasu biljaka istog djelovanja kao i druge biljke s kofeinom. O njima postoji manje kliničkih studija od zelenog čaja, a u objavljenim studijama su se pokazale djelotvorne. Kombinacija gvarane i mate čaja pokazala je najveći uspjeh.

**Ginseng** je korijen biljke *Panax ginseng* iako se i korijen biljke *Panax quinquefolius* smatra ginsengom (američki ginseng). Ginseng je ispitivan za terapiju dijabetesa, dislipidemije i pretilosti. Spojevi odgovorni za djelotvornost ginsenga su saponini koji djeluju na metabolizam glukoze i masti, stanice gušterače, poboljšavaju osjetljivost na



*Panax ginseng*

inzulin (vjerojatno djelujući i protuupalno), inhibiraju lipazu gušterače. Ukupno gledajući ginseng djeluje smanjujući razinu glukoze, povećavajući osjetljivost na inzulin i izlučivanje inzulina, štiti  $\beta$ -stanice gušterače, smanjuje krvni pritisak. Ovo zanimljivo djelovanje ginsenga polako potiskuje je njegovu drevniju upotrebu kao "adaptogena" koji pomaže oporavak organizma u stresnim okolnostima. Ipak, službena fitoterapija ima rezerve oko kroničnog korištenja ginsenga, a svaka terapija pretilosti je višemjesečna. Stoga će ginseng još uvijek biti sporedni kolosijek, a ne glavni temelj biljnog liječenja pretilosti. Koristi se u dozi od 200mg suhog ekstrakta dnevno, a kliničke

studije u dijabetesu tipa dva pokazale su da ne postoji znatna razlika u djelotvornosti između 3, 6 i 9g praha korijena ginsenga kao dnevnoj dozi.

**Berberin** je aktivni sastojak nekoliko poznatih biljnih vrsta, poput *Coptis chinensis*, *Hydrastis canadensis* te europske vrste *Berberis vulgaris*. Ima višestruko djelovanje (o njemu smo pisali u članku o *Candida* infekcijama), a koristi se i u terapiji dijabetesa i infekcija. Djeluje preko AMP-aktivirane protein kinaze (AMPK) koja regulira metabolizam glukoze inhibicijom produkcije ATP-a u mitohondrijima. Opisan je i kao inhibitor  $\alpha$ -glukozidaze te inhibitor gena uključenih u sintezu masti. Dodatno, ima i protubakterijska svojstva kojima može djelovati na sadržaj crijevne flore i tim putem na metabolizam glukoze i masti odnosno pretilost. Ne klasificira se među biljne vrste



*Coptis chinensis*

koje su prvi odabir u pretilosti, no zbog svojeg svestranog mehanizma djelovanja, ovi pripravci znaju biti vrlo popularni.

**Bitter melon** (bitter gourd, gorka dinja, *Momordica charantia* L.). Biljka poznata po biljnom inzulinu, polipeptidu od 166 aminokiselina. Premda je afrička biljka, koristi se dugo vremena u ajurvedskoj medicini. Pokazuje hipoglikemijske učinke u dijabetičnih životinja, smanjuje razine kolesterola, triglicerida, jetrenih enzima, povećava razine HDL kolesterola,



*Momordica charantia*

poboljšava hiperlipidemiju te ima protektivno djelovanje na bubrege i jetra. Obavljeno je više kliničkih studija čiji rezultati pokazuju učinkovitost gorke dinje ali rezultati još uvijek izazivaju kontroverzu glede konačnog zaključka. Zanimljivo, u kliničkim studijama koristio se i sok oralnim putem, te pročišćeni protein u obliku injekcija, što je prvi pokušaj korištenja biljnog analoga inzulina na ovaj način. Uzevši u obzir neprikladnost ovog načina primjene u pretilosti, malo je vjerojatno da će gorka dinja naći širu upotrebu.



*Garcinia cambogia*

**Garcinia vrste.** Dvije vrste iz roda, *G. cambogia* i *G. atroviridis* sadrže hidroksicitratnu kiselinu koja inhibira sintezu masnih kiselina. Iako neke manje studije pokazuju učinkovitost, velika i najbolje dizajnirana studija nije to potvrdila. No, relativno uspješni rezultati postignuti su fiksnom kombinacijom niacina, kroma, hidroksicitratne kiseline te vrste *Gymnema sylvestre*. *Gymnema sylvestre* je ajurvedska biljka vrlo poznata u modernoj fitoterapiji, jer je uz ekstrakt kore cimetovca, jedan od stupova fitoterapijskog liječenja dijabetesa tipa II. Ima reputaciju da djeluje na *sugar craving*, odnosno smanjuje potrebu za slatkim, vjerojatno

zbog sprečavanja pretjeranih oscilacija glukoze i inzulina u krvi. Fiksna kombinacija klinički dokazano smanjuje i potrebu za unosom hrane, što je vrlo koristan podatak u odabiru najboljeg lijeka za pretilost.

***Coleus forskohlii*** je biljka tropskih krajeva iz obitelji Lamiaceae. Ona je izvor zanimljivog spoja forskolina koji je dugo vremena bio korišten samo u znanosti, a tek je nedavno postao i sastojak dodatka prehrani. Podiže razinu cikličkog AMP-a u stanicama, no općenito gledano, to može imati iznimno raznovrsne učinke na organizam. Od zanimljivijih uočenih pojava, ova biljka izaziva blago širenje krvnih žila,



*Coleus forskohlii*

povećava masu mišića i kostiju, a smanjuje masno tkivo (izaziva lipolizu). Utječe čak i na smanjenje očnog tlaka kod glaukoma. Objavljena je jedna ozbiljnija studija u pretilosti i pokazuje ohrabrujuće rezultate, no ova biljka zaslužuje još kliničkih studija. Poznata je među *body builderima*, a kod nas je relativno nepoznata

premda je dostupna. Korisna je za sve pretile ljude koji doista promijene životni stil i počnu intenzivnije vježbati, jer tada pokazuje najbolje rezultate.

**Ekstrakt graha** (*Phaseolus vulgaris*) je neobična proizvod, vjerojatno i zbog "banalnosti" same biljke. Patentiranim postupkom se iz ploda bijelog graha dobiva inhibitor enzima alfa-amilaze zaduženog za probavu škroba. Postoji nekoliko studija s različitim rezultatima. Najmudriji zaključak i dizajn studije dolazi nam od grupe talijanskih autora koji su imali i najbolju pretpostavku: ovaj lijek protiv pretilosti ima smisla samo kod ljudi koji dobivaju puno kalorija iz namirnica bogatih škrobom. Tako dizajnirana studija pokazala je i najbolje rezultate od triju ozbiljnijih studija. Stoga ovakav pripravak, koji je registriran kod nas, ima za ciljnu populaciju one koji konzumiraju puno kruha, peciva te drugih namirnica bogatih škrobom.

**Yohimbin.** Izoliran iz *Pausinystalia yohimbe*, antagonist  $\alpha_2$  adrenergičkog receptora čiji rezultati kliničkih studija su zasad kontradiktorni. Yohimbin je daleko popularniji dodatak u biljnim pripravcima za terapiju erektilne disfunkcije u muškaraca (impotencije) gdje već više od stoljeća ima kulturni status i prije slavne *viagre*.

**Hoodia.** *Hoodia gordonii* je kaktus kojeg jedu Bušmani kako bi smanjili apetit i osjećaj gladi kada idu na duga putovanja

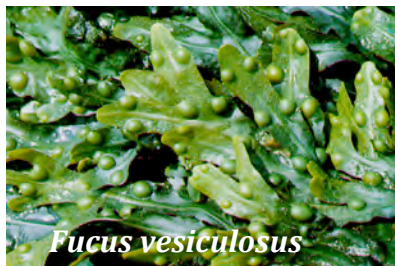


*Hoodia gordonii*

pustinjama (lov). Aktivni sastojak je steroidni glikozid P57AS3 ili P57. U studijama pokazuje djelotvornost, ali je problem malog broja kaktusa i njihovog organiziranog uzgoja. Ovo je biljka koja ima svoju budućnost, jer je možda na tragu da postane relativno siguran anorektik, a sintetske derivate možemo očekivati i od farmaceutske industrije.

**Citrus aurantium (gorka naranča).** Sadrži fenilefrin i pokazuje slabu učinkovitost uz neke kardiovaskularne nuspojave. Ekstrakt gorke naranče dobio je na važnosti nakon zabrane efedre, odnosno efedrina i postao je njegova sigurnija i dozvoljena zamjena. Obično ulazi u fiksne kombinacije s drugim biljkama, poput *Coleum forskohlii*.

**Guggul** (*Commiphora wightii* = *C. mukul*). Pripravak koji sadrži guggul ispitan je u jednoj studiji gdje se pokazao učinkovitim u smanjenju tjelesne mase pretilih osoba, ali s upitnom daljnjom budućnošću. Aktivna komponenta koja se nalazi u smoli biljke (gugulsteron) djeluje na jedan od receptora koji kontrolira razgradnju kolesterola (farnezoid x receptor). No, guggul ne smanjuje povišen kolesterol i danas je njegova primjena rubna ("održavanje" kolesterola). Njegova vrijednost kao samostalne terapije pretilosti je upitna, pogotovo u ljudi s hiperkolesterolemijom.



*Fucus vesiculosus*

**Fukus** (*Fucus* sp.). Više vrsta algi fukusa koristi se u europskoj i američkoj fitoterapiji upravo u namjenu mršavljenja. Zanimljivo, premda su odobreni u dodacima prehrani upravo u te svrhe, za fukus postoji vrlo skroman broj kliničkih studija. Svoje djelovanje zahvaljuju dvjema grupama spojeva. Jedne su sluzi koje djeluju vrlo blago laksativno, pojačavaju tranzit (prolaz) hrane kroz crijevo i kako i sve sluzi, usporavaju proces apsorpcije šećera. Druga grupa tvori, poput joda i organskih spojeva joda, ubrzavaju metabolizam na drugačiji način od kofeina i s puno manje nuspojava, a time i olakšavaju smanjenje masnog tkiva. Fukus se ne smije koristiti kod hipertireoze, premda je vrlo rijetko prisutna pretilost kod hipertireoze, puno češće je to posljedica hipotireoze. U slučaju korištenja nadomjesne terapije za štitnjaču, konzultirajte stručnu osobu.

**Piskavica** (*Trigonella foenum graecum*). Ovo je biljka koja se koristi više tisuća godina. Poznata je



*Trigonella foenum graecum*

da pomaže kod dijabetesa tipa II, a i jedno od sredstava koje dodatno koristi kod povišenog kolesterola i triglicerida. Stoga dobro nadopunjuje liječenje pretilosti, a o njoj smo već pisali u članku o kolesterolu.

**Lan** (*Linum usitatissimum*) biljka je koja sadrži puno sluzi. One bubre u vodi i svojim volumenom pojačavaju osjećaj sitosti. Kao i fukus, ubrzava tranzit hrane kroz crijevo, ali i uravnotežuje apsorpciju šećera i ugljikohidrata. Uz fukus, jedna je od idealnih biljaka za osobe koje uz pretilost pate i od zatvora. Slično lanu, **psilium** (*Plantago* sp.) djeluje blago laksativno zbog sadržaja sluzi. Ispitan je u jednoj kliničkoj studiji u pretilosti, ali rezultati pokazuju da kao samostalna terapija, psilium nije dostatan za signifikantno smanjenje tjelesne mase. Ipak, dobro se podnosi, pa se kao i lan sugerira njegova upotreba kao dodatne terapije, pogotovo u osoba koje ima usporen tranzit kroz crijeva.



*Salvia hispanica sjeme*

To isto vrijedi za u nas još malo poznatu vrstu kadulje, **Salvia hispanica (chia)**, čije su sjemenke odobrene kao dodatak hrani, bogate su vlaknima, sluzima i uljem bogatim omega-3 kiselinama. Postoje barem početni klinički podaci koji govore u prilog upotrebe ove biljne vrste kao dodatka

svakodnevnoj prehrani u svrhu smanjenja tjelesne težine.

**Vlakna:** kitozan, glukomanan, guar guma, vlakna žitarica, agar. Unos vlakana je obrnuto proporcionalan tjelesnoj masi. Epidemiološke studije pokazuju kako u zemljama gdje se više jedu vlakna ima manje pretilih osoba. Unos vlakana povećava osjećaj sitosti uz isti unos kalorija. To je još jedan poziv na balansiranu prehranu kojom možemo učiniti više no radikalnim dijetama. No, natrpavanje vlaknima bogatim namirnicama nije uvijek plus. Ponekad znaju izazivati nadutost, pogotovo ukoliko se ne znaju dobro pripremiti, što je vrlo čest slučaj u ljudi koji tek koketiraju sa zdravom prehranom. Postoje i komercijalni oblici vlakana i sluzi u kapsulama, tabletama i prašcima, a ponekad se koriste i u kuhanju. Primjerice, agar, koji je za naše tijelo neprobavljiv, koristi se u zdravoj prehrani za ugušćivanje pudinga i kolača umjesto lako probavljivog škroba.

**Koleretične biljke** (biljka koje pojačavaju lučenje žuči). U tekstu o kolesterolu istaknuli smo važnost ovih biljaka, no ukratko: povećanje lučenja žuči pojačava razgradnju kolesterola, a ove biljke djeluju općenito na bolji rad jetre. Kako su glavni metabolički

centar lipida i ugljikohidrata upravo jetra, tako je jasno da ove biljke čine itekako poželjan dio strategije tretmana pretilosti. Biljke koje se najčešće koriste su artičoka, ali i biljke **bogate inulinom** poput korijena maslačka i vodopije (cikorija). Inulin je prirodni polisaharid kojeg naš organizam ne može probaviti, već usporava proces apsorpcije šećera i blago ubrzava tranzit kroz crijeva. Uz sve to, inulin je *prebiotik*, tvar koja pomaže uspostavi zdravije crijevne flore.

**Diuretičke biljke.** Diuretičke biljke su mali trik u mršavljenju, jer povećavaju obim izlučivanja mokraće, a time mogu malo ubrzati pad tjelesne mase. Ipak, ove biljke u striktnom smislu nisu lijek protiv pretilost. Srećom, one koje se najviše koriste (list koprive, preslica) nisu štetne već korisne, tako da ih ovisno o individualnim potrebama može uključiti u programe mršavljenja.

**Jako laksativne biljke.** U biljnoj terapiji pretilosti, grupa biljaka laksativa smatra se nepoželjnom i njihov učinak postiže varljiv, čak i štetan efekt. To su najčešće pripravci i čajevi droga s antrakininima, poput sene i krkavine. Nema sumnje da izazivanjem proljeva sprečavamo apsorpciju kalorija iz hrane i gubitak klorama može biti brz. No, ne i bez posljedica. Možemo izazvati oštećenje crijeva, gubitak vode i soli iz organizma, a dugotrajno korištenje ovih biljaka smatra se potpuno nepoželjnim zbog uvećanih rizika nastanka upalni bolesti crijeva, te navikavanja crijeva na antrakinone. Čim prestanete s uzimanjem takvih biljaka, crijeva postaju "lijena" jer im manjka prirodna stimulacija. Premda sve to zvuči jako logično, to ne znači da neki takve biljke ne prodaju u tu namjenu. U nama susjednoj Bosni i Hercegovini, postoji na tržištu čaj za mršavljenje s preko 60% sene. Sve je u redu dok prevare ne štete, ali ova prevara ima opasne posljedice po zdravlje.



*Stevia rebaudiana*

**Biljke prirodni zaslađivači.** Dugo godina kao prirodni zaslađivač se koristila biljka **sladić** (slatki korijen, *Glycyrrhiza glabra*), danas još korištena u zdravim čajnim smjesama bez šećera. No, sladić zbog djelovanja na hormonsko djelovanje aldosterona (kontrola natrija i vode u bubrežima) izbjegava se kao zaslađivač za masovno tržište. Danas ga je zamijenila iznimno popularna biljka **stevia** (*Stevia rebaudiana* i rjeđe, *Stevia eupatoria*). One nemaju veću korist u pretilosti, tj. ne djeluju direktno na

mehanizme nastanka pretilosti, ali kao prirodni zaslađivači smanjuju konzumaciju konzumnog šećera i time i smanjuju kalorijski unos u organizam.

### ***Kirurška terapija***

U teškim slučajevima pretilosti (ITM veći od 40, ITM>35 uz postojanje ozbiljnih komplikacija za zdravlje) pristupa se različitim kirurškim operacijama koje smanjuju tjelesnu masu za 14-25% te mortalitet za 29%. Smanjenje tjelesne mase se postiže smanjenjem veličine želuca i/ili dužine crijeva što dovodi do smanjenja apetita, ranijeg osjećaja sitosti i smanjene mogućnosti iskorištavanja unesene hrane. To se postiže medicinskim implantatima ili odstranjivanjem odnosno premoščivanjem dijela želuca. Iako skup i invazivan tretman, s rizikom od razvijanja postoperativnih komplikacija, danas je to najučinkovitiji oblik terapije pretilosti.

### ***Ispitivanje imunoreaktivnosti na hranu***

U članku o imunološkim reakcijama već smo pisali o dva tipa imunoloških reakcija na hranu, alergijama (IgE odgovoru) i intolerancijama (IgG<sub>4</sub> odgovoru). Alergije su relativno česte, a simptomi su vrlo jasni: klasičan alergijski odgovor, često vezan i uz kožne reakcije poput urtikarije. Oko IgG<sub>4</sub> odgovora još traju znanstvene debate, je li to u biti tolerancija ili intolerancija. I dok neki radovi govore u prilog testiranju intolerancije kod bolesti kao što su iritabilni kolon, gotovo da nema podataka oko svrsishodnosti ispitivanja ovog tipa imunološkog odgovora na hranu u pretilosti. Ipak, upravo se tako ispitivanje intolerancije u nas u početku reklamiralo - izbacite što izaziva imunološku reakciju i bit ćete mršaviji. U članku smo vidjeli kako je pretilost jasno povezana s imunološkim odgovorom, te očekujemo u sljedećim godinama više znanstvenih podataka na temu intolerancija i pretilosti. Iz našeg iskustva možemo reći da ispitivanje intolerancija najčešće utvrđuje imunološku reakciju na hranu koje puno konzumiramo, poput kazeina iz mlijeka, te proteine jaja i pšenice. Nema sumnje da izbacivanje cijelih grupa namirnica poput pekarskih proizvoda i mliječnih proizvoda jednostavno smanjuje i kalorijski unos hrane, pa na toj činjenici vjerojatno i počiva (barem djelomično) i smanjenje tjelesne težine koje ljudi priželjkuju. Dapače, najveće smanjenje tjelesne

težine obično se uoči u ljudi koji su morali izbaciti više grupa čestih prehrambenih sastojaka, što govori u prilog ovoj drugoj, ne-imunološkoj pozadini.

### ***Dijete - koliko korisne a koliko štetne?***

U samom uvodu smo spomenuli zlobno opažanje kako je pretilost upravo proporcionalna broju objavljenih dijeta. Doista, svako malo nas iz knjiga, novina i časopisa obasipaju raznorazne čarobne dijete koje poput kometa zabljesnu jednu sezonu i potom odu u nepovrat i budu zaboravljene. Sve do sada objavljene dijete vjerojatno bi ispunile enciklopedijske tomove, a usprkos tome pretilost kao problem i dalje raste. Neki bi rekli da je to zbog toga što ih se nitko ne pridržava, što je djelomično točno. Nezgoda većine dijeta je jo-jo efekt - najprije izgubimo, brže ili polakše, nekoliko kilograma, a potom ih vratimo strelovitom brzinom, i dapače, premašimo prethodnu kilažu. Pa kome onda vjerovati? Dijete možemo klasificirati u nekoliko grupa.

**Gladovanje** je bilo i još uvijek jest vrlo popularno. Izbaciti potpuno hranu na nekoliko dana do čak nekoliko tjedana sigurno vodi u proces mršavljenja, no za to je potrebno i iskustvo, a može biti zdravstveno rizično bez dobrog stručnog nadzora. Stoga ga ne sugeriramo da se olako u to upuštate samo na temelju knjiga ili opisa na internetu.

**Dijete koje radikalno smanjuju unos kalorija i količine hrane.** Ovih dijeta ima iznimno puno, a uključuju vrlo skromnu prehranu, primjerice pola šnite kruha za doručak, malo variva ili mali komadić mesa za ručak. Nema sumnje da one postižu najveći i najbrži efekt, ali taj efekt se od svih drugih vrsta dijete začas pretvara u jo-jo efekt. Upravo kod radikalnih dijeta najčešće psihički trpimo zbog gladi, a sam se organizam počinje adaptirati na smanjen unos kalorija. Ne zaboravimo - čak i masno tkivo ima svoju biokemijsku strategiju opstanka, a ne samo topljenja. Taman kada se organizam adaptira, obično se "sломimo" i vratimo se uobičajenoj prehrani i organizam na temelju adaptacije još lakše ponovo počinje gomilati masno tkivo. No, mnoge od tih dijeta su dovoljno suvisle da smanjenje namirnica bude proporcionalno po tipu namirnica, a ne nauštrb nekih. Na taj način unosimo barem dovoljno osnovnih nutritivnih elemenata.

Za razliku od njih, **dijete koje smanjuju unos kalorija i isključuju važne tipove namirnica** znaju biti vrlo opasne. Prehrana bazirana samo na rajčicama, ili samo na bananama, ili samo na mesu, jednostavno nije zdrava. Prije nekoliko godina bila je popularna mesna dijeta, u kojoj se potpuno izbjegavaju ugljikohidrati, povrće i voće - kada smo vidjeli jednu kolegicu kako za ručak jede juhu bez rezanaca s 20 dkg kulena, znali smo da ova dijeta neće imati veliki uspjeh, a kamoli korist organizmu. Radikalno izbacivanje nekih tipova namirnica je štetno jer smanjujemo unos potrebnih nutritivnih sastojaka poput esencijalnim aminokiselina i masnih kiselina, vitamina i minerala ili čak i ugljikohidrata i vlakana. Našem organizmu treba sve, čak i ugljikohidrati - samo mozak potroši više od 100g glukoze dnevno. Stoga budite mudri i ne narušavajte svoje zdravlje takvim tipovima dijeta.

Postoje i **etablirane škole prehrane**, poput makrobiotike koja je postala planetarno poznata. Tajna makrobiotike je jednostavna - neki ljudi od tog tipa prehrane mogu smršaviti jer se u njoj ne konzumira meso, mlijeko, jaja, rafinirane namirnice poput bijelog šećera i namirnica od bijelog brašna, koje čine temelj prehrane većine ljudi. Makrobiotika vuče korijen iz kineske teorije pet elemenata i japanske tradicionalne prehrane, s dodacima europskih i američkih modifikacija. Ipak je više od toga i njen pristup je individualan, ali većina ljudi ulazi u sustav klasične makrobiotičke kuhinje rađen po kuharicama, što je faktički veganska kuhinja. Premda nitko ne dvoji da je to zdrav pristup prehrani, pogotovo zbog upotrebe organski uzgojenih namirnica, znaju se desiti česti paradoksi, a to je debljanje. To pogotovo vrijedi za ljude koji su do nagle promjene prehrane bili "mesoljupci" i "kolačoždri", te naglo odsustvo tih grupa namirnica svjesno ili nesvjesno kompenziraju pretrpavanje hranom. Kako u makrobiotici dominiraju žitarice, tako ljudi povećano počinju uzimati ugljikohidrate iz žitarica, a zbog osjećaja gladi (koja je često samo psihološka), počinju uvoditi i više međuobroka. Isti problem često zna dohvatiti i **vegetarijance** i **vegane** koji su se tek otisnuli u svijet drugačije prehrane. Stoga je ovo dobra škola svima: prehrana nije ni prisiljavanje niti glumatanje, ona mora biti užitak jednako kao i zadovoljavanje osnovnih potreba za hranom. Niti jedna škola prehrane nije garancija niti čarobni štapić ako sami trajno ne promijenimo način prehrane i prilagodimo ga stvarnim potrebama organizma.

Moderni pristup dijetama postaje, srećom, razumniji i prihvatljiviji i ukazuje na potrebu **balansirane prehrane**. Prije nekoliko godina postala je popularna prehrana u zoni, a u svojoj konceptualnoj osnovi ona govori da pripazimo da ne uzimamo ničeg previše. Ovo sveto načelo *ne quid nimis* zahtijeva da se pripazi kolika je proporcija ugljikohidrata u odnosu na proteine, a svih njih u odnosu na voće i povrće. Za takav razuman pristup uopće se nije niti trebalo izmišljati neko marketinško ime, to bi jednostavno trebao govoriti zdrav razum - uz obrok baš neću pojesti 3 šnite kruha, a ako već imamo krumpir ili žitarice kao prilog, kruh nam neće niti trebati. A uz sve, malo ću razmisliti i koliko vlakana, voća i povrća unosim u organizam.

Vjerojatno najbolji pristup su **individualizirane dijete**, no vrlo je i malo stručnjaka koji će prehranu osmisliti iz svih aspekata: imunoloških, biokemijskih i konstitucijskih. Jasno je da dijeta za različite ljude ne može biti ista. Koliko se čovjek giba i bavi tjelovježbom? Radi li naporno, i kakav posao? Koje je godišnje doba kada se počinje mršavjeti? Kako se do sada hranio? To su samo od nekih pitanja individualizirane prehrane. Stručnjak iz tog područja jednostavno mora biti i iskusan i imati dobro znanje o namirnicama. A takvih je općenito malo.

### ***Mali savjeti o prehrani ili kako početi***

**Neka vam ne bude cilj mršavljenje već zdravija ishrana i zdravije tijelo.** Želja za mršavljenjem je dobar poticaj, ali dolazi iz psihički neugodnog temelja, a to je nezadovoljstvo sobom. Stoga promotrite to s drugog aspekta. Želim jesti zdravije da pomognem tijelu da izdrži svakodnevne napore. Želim da mom tijelu pomognem da se što manje pati. Nositi deset ili trideset kilograma upaljenog tkiva nije ugodan osjećaj (a to ste naučili u članku), a da ne spominjemo teret na kralježnicu i zglobove. Krenite iz pozitivnog kuta percepcije.

**Napravite sve potrebne pretrage.** Još neko vrijeme ćemo ipak uživati u djelomično besplatnom zdravstvenom sustavu, stoga napravite analizu krvi, plus kolesterol, trigliceride, glukozu, jetrene probe... Ne zaboravite da pretilost ili debljanje prije granica pretilosti može biti posljedica drugog, primarnog problema, poput hipotireoze (smanjenog rada štitnjače). Ako se debljate zbog lijekova, upitajte svojeg liječnika.

**Sviđajte se više sebi.** Zaboravite sada *photoshopirane* manekenke i bildere, to nisu istine već laži. Ne postavljate si nerealne zahtjeve, ali u trenutku kada budete sebi izgledali više *sexy* u ogledalu, pogodili ste cilj! Mala doza narcisoidnosti i autoerotičnosti odlična su nagrada za trud, ali molimo vas, nemojte niti u tome pretjerati jer ćete pak skliznuti u drugu krajnost.

**Ne učlanjujte se u organizacije debelih.** Premda su profesionalne i savjetodavne organizacije često velika pomoć, one su dvosjekli mač. Cilj svih članova takvih organizacija trebao bi biti da se što prije isčlane - to znači da su uspjeli! Na žalost, u takvim organizacijama često se nesvjesno ostaje zarobljen u istom problemu bez izlaza, jer je i "nesvjesni smisao" takvih organizacija ne da se problem razriješi, već fiksira i lamentira o raznim pokušajima i novim pristupima koji nikada neće uroditi plodom. To jedino ima smisla ako bivši član dođe i opiše kako je smršavio, te kaže kako je sretan što je iz organizacije - otišao.

**Ne lažite sebe i druge.** Na poslu jedete pola priloga i malo salate, ostatak podijelite kolegama i kolegicama. Pred ukućanima pojedete skroman obrok od malo voća i žitarica. Kada svi spavaju, iskradate se do kuhinje i progutate sendvič veličine stola. Tako to ne ide, ali premda karikirano, to je vrlo često. Četvrtina planete gladije, četvrtina planete je na dijeti, ali oni prvi su jedini iskreni. Ako doista jeste na dijeti, budite za sebe, to drugi čak neka niti ne zamijete. Doista, od vode se ne deblja.

**Preuzmite odgovornost na sebe.** Ako vam je Bog dao novaca, možda ste uplatili mjesečni tretman mršavljenja koji košta 20 000 kuna. I što sad, zar zbog toga očekujete da će netko drugi odraditi vaš dio posla? Uzalud mazanja, masaže, termo deke, čajevi, kapsule i tinkture ako samo ležite na tretmanu, a poslije autom iskrcate svoje tijelo u kuću, ravno pred televizor. Time frustrirate sebe, ali još više frustrirate profesionalca koji je dobio takve novce od vas i sada strepi od reakcija vašeg masnog tkiva. Bez da se više sami fizički gibate i promijenite prehranu, neće biti ništa ili će rezultati biti polovični.

**Jedite isto, trošite više.** Ovo je najmudriji i najbitniji od svih savjeta. Većina ljudi može smršaviti da zadrži isti unos kalorija, ali poveća fizičko gibanje i sportske aktivnosti. Vrlo je bitno znati da to mora biti *aerobno* gibanje, na svježem zraku i da uključuje kontinuirani fizički napor/rad/tjelovježbu. Više vrijedi sat vremena brže šetnje nego

pola sata teretane, bez uvrede fitnes trenerima. Teretana oblikuje mišiće, ali mast topi fizičko vježbanje i gibanje na zraku. Zamijenite vikende u shopping centrima s planinarenjima. Hodajte na posao (ako nije odveć daleko), ili siđite nekoliko stanica prije posla i kuće i prošetajte. Većina ljudi se danas umara psihički, a ne fizički. Smatra se da je to jedan od uzroka rasta pretilosti.

**Ne koristite sumnjiva sredstva za mršavljenje.** Nekoliko pacijentica nam je došlo s pričom kako uzimaju neki *shake* od kojeg dobro mršave, ali eto, *malo ne mogu spavati* ili im se *malo uzlupa srce*. Odlično, sljedeći korak još samo mogu biti amfetamini. Testosteron, odnosno anabolički steroidi, silno ubrzavaju proces topljenja masnih naslaga u muškaraca i postoji cijelo crno tržište ovakvih preparata. Ne zaboravite na razorne posljedice ove klase spojeva na krvožilni sustav i spolne organe. Nema smisla da postanete lijepi i - neupotrebljivi. Neka preparati, pa i lijekovi, budu što manji teret organizmu.

**Rasporedite obroke.** Prvi obrok vam je u četiri popodne? Hm, to smo radili prije deset tisuća godina, ali generacijama smo se naviknuli na redovite obroke. I bez prisile - neki ljudi jednostavno nisu doručak tipovi, ali barem čaša prirodnog soka bez šećera, malo mlijeka od riže ili zobnog mlijeka mogu biti melem za vaš probavni sustav. Rasporedite koliko možete i *nemojte jesti kasno*, osim iznimno. Kasni, težak obrok najviše deblja, to već svi znamo. Generalno je uvijek bolje pojesti više u prvoj polovici dana, to ćete i potrošiti. Ako vam je doručak simboličan kao i večera, a ručak golem i težak, još uvijek možete poraditi na boljoj raspodjeli, a na radost tijela.

**Promotrite svoju prehranu** (iskreno). U čemu pretjerujete? Neki ljudi su uspješno smršavili jer su izbacili kruh iz svih obroka osim jednog. Nisu niti bili svjesni koliko su ga jeli. U Hrvatskoj, zemlji krize, pekarnice cvatu kao kockarnice u Las Vegasu. Buhtla za doručak u hodu, pecivo uz ručak i sendvič navečer i za godinu dana smo pojeli solidnu njivu pšenice iz Slavonije (ili Ukrajine, ovisno da li je brašno "švercano"). Neki jednostavno ne mogu bez salame i špeka navečer. Pronađite ključan rizični faktor, vašu slabu kariku i već time možete napraviti čuda.

**Pronađite skrivene kalorije.** "Zaista ne jedem puno, čak pijem puno sokova, preko dvije litre na dan, za ispiranje organizma". S koliko šećera unutra? "Jedem puno voća, 5-6 banana na dan". Manje je kalorija u piletini. Uglavnom pogledajte što to unosite u

organizam i možda pronađete što vas dodatno "pumpa". Pijte vodu umjesto sokova (osim umjereno). Ne stavljajte šećer u kavu i čaj. Ne kupujte baš najkaloričniji kolač. Kuhano meso je manje kalorično od pečenog i pohanog. Paštete imaju gomilu životinjskih masnoća, a ne mesa s proteinima. Pivo i druga alkoholna pića su kalorična. To svi znamo - primijenite to znanje.

**Dijeta nije odricanje.** Gotovo svi ljudi uz pojam dijete imaju pojam odricanja. *Em malo, em neukusno.* To je glupost, premda će sigurno biti odricanje ako ste do sada jeli četiri kotleta za ručak i pola kile kruha. Dapače, jela koja spravljaju neka budu iznimno ukusna, puna začina (bez kalorija, a i ljekoviti su). Današnja moderna prehrana je rafinirana i praznog, umjetnog okusa, spašavaju ju samo pojačivači okusa prisutni posvuda. Praznina okusa nadoknađuje se količinom. Jeste li kada bili u finom i vrlo skupom restoranu? Dobijete malo i već se uplašite da ćete biti gladni, ali dobar kuhar je to tako dobro začinio da ste siti do ušiju. Ugledajte se na njih. *Guštajte* u hrani kao nikada prije. Slatkoljupci ste? Budite samo razumni. Štrudla od jabuka bez šećera sigurno je bolji odabir od kremšnite, razmislite tako o svakom odabiru. Ako ste ovisni o čokoladi, 90% čokolada je bolja od jeftine mliječne. Obožavate *rezati pod 45*? Umjesto gomile salame, malo najfinijeg pršuta neće vas ubiti. Razmislite tako o svakom zalogaju i obroku i možete napraviti čuda. Općenito, kupujte rađe skuplje, kvalitetnije i izvornije, kada već smanjujete obroke, neka to bude sa stilom.

**Vratite se prirodnom okusu.** Tu su neki makrobiotičari u pravu. Današnja industrijska hrana je toliko nakrcana pojačivačima okusa, umjetnim aromama i raznim dodacima poput enormne količine šećera i soli, da smo od vlastitog jezika napravili invalide. Blitva ili mrkva kuhana na vodi bez soli imaju divan okus. Čak i kuhano meso bez soli ima zanimljiv i drugačiji okus. Ako ste do sada bili zarobljenik *intenziteta okusa*, trebat će vam neko vrijeme da se kao narkoman odviknete od pretjerane stimulacije i doživite pravi, izvorni okus namirnice. U prosjeku za to treba mjesec do dva i nije puno vremena u odnosu na heroinske ovisnike. U periodu odvikavanja vam mogu pomoći već spomenuti prirodni začini, čak i eterična ulja.

**Jedite polako i u miru.** Centar Zagreba bismo mogli nazvati i *Aleja prilijepljenih vrećica na lice*. Pice i krumpirići, sendviči i peciva, zapakirani u kartonske vrećice, šeću se po gradovima sa svojim nosačima, odnosno ljudima koji ih gutaju u užurbanom hodu.

Sjednite se, jedite polako, ne gutajte zalogaje bez da ih grizete i *ne jedite s onima koji vas živciraju*. Ako usporedite jelo sa seksom ili molitvom, bit će lakše. Možete li bilo s kime? Možete li u vrevi i nervozi? Je li gušt baš za dvije minute? Obrok neka postane sveti trenutak dana, vaša oaza mira i užitka. Gotovo sve religije imale su običaj molitve prije obroka, a to nije bio samo pusti čin zahvalnosti. Pomogao nam je da se smirimo i polakše pojedemo svoj obrok. U redu, neki pretjeruju, pa žmire, žvaču svaki zalogaj dvadeset puta, ali vi ste ti koji ćete povući granicu između smirenog obroka i glumatanja.

**Educirajte se.** Promjena prehrane ili vježbanje zahtijevaju znanje i ne podcjenjujte ga. U Hrvatskoj još vlada demonska izjava kako kila mozga košta *dvije marke*. No, za bilo kakvu promjenu potrebno je usvojiti puno znanja; uostalom, to vjerojatno vidite i po obimu ovog članka. Ne morate nužno završiti dodatni fakultet da biste promijenili životne navike. U kontekstu prehrane, trebat će vam kraća edukacija i to bi trebalo biti veliko zadovoljstvo. Možete naučiti o zdravijim namirnicama, možete započeti peći kolače bez šećera, pa čak i bez jaja i mlijeka, a čak i mesne namirnice mogu se spraviti na zdraviji način. Običan proces mršavljenja može vas beskrajno oplemeniti novim znanjima.

**Ne razmišljajte samo o kalorijama, već i o kvaliteti namirnica.** U današnje doba *bio* namirnice nisu više čudo, a nisu više niti beskrajno skupe. Čak i meso i mlijeko danas su već dobavljeni iz eko uzgoja. Razmislite o kvaliteti onog što koristite u prehrani i stotinama kilograma koje godišnje unesete u organizam. Pravi bogati ljudi ne idu na količine nego na kvalitetu. Količine vole novopečeni bogataši, nema razloga da vam budu uzor jer su u zadnjih dvadeset godina i Bogu dosadili.

**Neka promjena prehrane i tjelovježba postanu trajni životni stil.** Većina pokušaja mršavljenja ima skrivenu kvaku 22 - dizajnirani su da traju neko vrijeme i potom prestanu. Cilj bi nam trebao biti trajan, odnosno uvesti promjene koje će vas pratiti cijeli život, a ne samo kratko vrijeme. To je i najbolja garancija da se kile neće vratiti velikom brzinom, a samo pravilo vrijedi najviše za tjelovježbu.

**Odaberite tjelovježbu koja vama najviše odgovara.** Neki ljudi jednostavno ne vole trčati, ali obožavaju šetnje. Odaberite dovoljno intenzivan program koji vama odgovara i u početku imajte disciplinu, kasnije će to postati navika. Netko voli pilates, neko biciklizam, drugi vole planinarenje, a treći badminton. Uglavnom odaberite onu fizičku

rekreaciju koja vas najviše čini sretnima i u kojoj najviše uživate. Imate cijeli život da mijenjate svoje preferencije, da eksperimentirate, ali uvijek neka ostane pravilo kako mišići najviše tope salo. Izbacite perfekcionizam, ne morate u tome biti savršeni, već samo efikasni. Topla je sugestija da to bude, koliko je moguće, na svježem zraku. Tjelovježba je jedan od najboljih lijekova protiv depresije, u doba kada je depresija velika moda i zarazna poput infekcije, ovo može biti dobar podstrek da se promijenite.

### ***Korisne intervencije u prehrani***

<b><i>Namirnice i navike koje valja mijenati</i></b>	<b><i>Namirnice i navike koje valja unijeti</i></b>
<b><i>Pekarski proizvodi od bijelog brašna</i></b>	Pekarski proizvodi od integralnog brašna, i smanjiti općenito unos pekarskih proizvoda
<b><i>Tjestenina od bijelog brašna</i></b>	Integralna tjestenina i smanjiti unos tjestenina
<b><i>Ljuštene žitarice</i></b>	Integralne žitarice i povećati unos takvih žitarica
<b><i>Rafinirana biljna ulja</i></b>	Hladno prešana biljna ulja
<b><i>Krumpir</i></b>	Izbaciti prženi i pečeni krumpir, kuhani; uvesti batat i integralne žitarice
<b><i>Pečeno i pohano meso</i></b>	Kuhano, nemasno meso (piletina, puretina)
<b><i>Prilozi od škroba</i></b>	Prilozi od povrća
<b><i>Sokovi i gazirana pića</i></b>	Prirodni sokovi bez dodanog šećera, voda, zeleni čaj
<b><i>Bijeli šećer</i></b>	Sladovi, stevia
<b><i>Škrob u kremama (slasticama)</i></b>	Agar, aru prah, kuzu
<b><i>Jedan obrok; jedan veliki obrok</i></b>	Više obroka, obavezan doručak
<b><i>Sirevi, putar, vrhnje</i></b>	Smanjiti
<b><i>Kolači i slastice</i></b>	Kolači bez šećera; kolači od voća bez šećera i s malo tijesta
<b><i>Industrijske grickalice i slatkiši</i></b>	Izbaciti ili smanjiti

## ***Iskustva korištenja ljekovitih biljaka i dodataka prehrani u pretilosti***

Svaki čovjek je priča za sebe, a već smo upoznali mnoga lica i mnoge uzroke pretilosti, kako na fizičkom planu, tako i na psihičkom. Tijekom godina korištenja ljekovitih biljaka, susretali smo se puno s posljedicama pretilosti, poput dijabetesa tip II i dislipidemije (povišen kolesterol i/ili trigliceridi), ali i povišenim krvnim tlakom, aterosklerozom, masnom degeneracijom jetre, osteoartritisom i mnogim drugima. Svaka od tih posljedica mora se tretirati na svoj način. No, u pretilosti postoji nekoliko paradigmi koja se se u našoj praksi pokazala dobrima i djelotvornima, pod uvjetom da je i osoba sa svoje strane poduzela već nabrojane korake glede tjelovježbe i promjena načina prehrane. Nabrojat ćemo neke od glavnih koraka u paradigmi korištenja dodataka prehrani

1. **Upotreba probiotika.** Objasnili smo da prisustvo bifidobakterija (probitoco ih moraju sadržavati) povoljno djeluje kod pretilosti. Ovisno o tipu probiotika, 1-2x dnevno, najčešće netom prije obroka.

2. **Upotreba biljaka sa sluzima.** Najčešće koristimo lan (mljevene sjemenke). Moguće ih je uzimati svako jutro u doručku (uz žitarice) ili u obliku vodenog macerata: 2-3 jušne žlice lana ostavit se bubriti u pola litre vode kroz sat vremena. Ovo je dnevna doza koja se uzima u manjim obrocima tijekom dana, između ili prije obroka.

3. **Upotreba biljaka koje djeluju na metabolizam šećera.** Od biljaka najčešće sugeriramo upotrebu piskavice. Sjemenke se samelju u mlinu za kavu. Jedna jušna žlica pomiješa se u jogurt, sojino ili zobeno mlijeko, ili u sok naranče ili jabuke bez šećera i uzima se ujutro uz doručak. Kod "sugar cravinga" ili jake želje za slatkim sugeriramo ponekad ekstrakt *Gymnema sylvestre* umjesto piskavice.

4. **Fukus.** Korisna biljka dvojakog djelovanja - ubrzava metabolizam, a sadrži i sluzi koje ubrzavaju tranzit hrane. Uzima se u obliku SIPF ekstrakta, 5mL u 1,5 dcl vode prije obroka 2x dnevno. Ponekad umjesto fukusa sugeriramo i druge pripravke koji ubrzavaju metabolizam (fiksne kombinacije ***Coleus forskohlii***, ***gorka naranča***, ***kofein***), premda preferiramo upotrebu fukusa.

4. **Koleretične biljke** uglavnom koristimo i prije svih drugih koraka, kako bismo potaknuli rad jetre i žuči. Ove biljke su obavezne kod ljudi s povišenim kolesterolom i/ili trigliceridima. Najviše koristimo korijen maslačka u obliku dekokta (vidi tekst o kolesterolu), ali i artičoku u obliku SIPF pripravka.

Uz druge, dijetetske mjere, obično pratimo napredak tijekom 4-6 tjedana i odlučujemo o daljnjim mjerama ili promjenama terapije.

## ***Zaključak***

Pretilost je rastuća bolest modernog društva. Ona je kompleksna u svojim uzrocima i gotovo redovito zahtijeva individualni pristup. U odnosu na mnoge druge bolesti, odgovornost za uspjeh uvelike ovisi upravo o vama. Vidjeli ste da odabira u liječenju ima puno, kako među modernim lijekovima, tako i među prirodnim tvarima. Oni ovise o drugim pojavama vezanim uz pretilost, kao i o individualnim uzrocima. Potražite uvijek savjet stručnjaka. I prije svega - trošite više kalorija.

## ***Literatura***

### **Općenito o mehanizmima pretilosti**

[Effects of gut microbiota on obesity and atherosclerosis via modulation of inflammation and lipid metabolism.](#)

Caesar R, Fålk F, Bäckhed F.

J Intern Med. 2010 Oct;268(4):320-8. doi: 10.1111/j.1365-2796.2010.02270.x. Review

[Genomics, type 2 diabetes, and obesity.](#)

McCarthy MI.

N Engl J Med. 2010 Dec 9;363(24):2339-50. Review.

[Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome.](#)

Monteiro R, Azevedo I.

Mediators Inflamm. 2010;2010. pii: 289645. Epub 2010 Jul 14. Review

[The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases.](#)

Balistreri CR, Caruso C, Candore G.

Mediators Inflamm. 2010;2010:802078. Epub 2010 Jul 1. Review

[Prevention of overweight and obesity: how effective is the current public health approach.](#)

Chan RS, Woo J.

Int J Environ Res Public Health. 2010 Mar;7(3):765-83. Epub 2010 Feb 26. Review

[Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review.](#)

Fain JN.

Mediators Inflamm. 2010;2010:513948. Epub 2010 May 23. Review

[Macrophage migration inhibitory factor: critical role in obesity, insulin resistance, and associated comorbidities.](#)

Kleemann R, Bucala R.

Mediators Inflamm. 2010;2010:610479. Epub 2010 Feb 9. Review

[Obesity and asthma: association or coincidence?](#)

Camilo DF, Ribeiro JD, Toro AD, Baracat EC, Barros Filho AA.

J Pediatr (Rio J). 2010 Jan-Feb;86(1):6-14. Review

[Central leptin receptor action and resistance in obesity.](#)

Bjørbaek C.

J Investig Med. 2009 Oct;57(7):789-94. Review.

[Obesity and breast cancer: progress to understanding the relationship.](#)

Brown KA, Simpson ER.

Cancer Res. 2010 Jan 1;70(1):4-7. Epub 2009 Dec 22. Review

[New central targets for the treatment of obesity.](#)

Sargent BJ, Moore NA.

Br J Clin Pharmacol. 2009 Dec;68(6):852-60. Review

[Obesity treatment: novel peripheral targets.](#)

Field BC, Chaudhri OB, Bloom SR.

Br J Clin Pharmacol. 2009 Dec;68(6):830-43. Review

[Sleep-disordered breathing and obesity: pathophysiology, complications, and treatment.](#)

Leinum CJ, Dopp JM, Morgan BJ.  
Nutr Clin Pract. 2009 Dec;24(6):675-87. Review

[The medical risks of obesity.](#)

Pi-Sunyer X.  
Postgrad Med. 2009 Nov;121(6):21-33. Review

[Exercise, abdominal obesity, skeletal muscle, and metabolic risk: evidence for a dose response.](#)

Slentz CA, Houmard JA, Kraus WE.  
Obesity (Silver Spring). 2009 Dec;17 Suppl 3:S27-33. Review

[The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review.](#)

Lenz M, Richter T, Mühlhauser I.  
Dtsch Arztebl Int. 2009 Oct;106(40):641-8. Epub 2009 Oct 2. Review

[Eat less and exercise more - is it really enough to knock down the obesity pandemia?](#)

Hubáček JA.  
Physiol Res. 2009;58 Suppl 1:S1-6. Review.

[Pediatric obesity: etiology and treatment.](#)

Crocker MK, Yanovski JA.  
Endocrinol Metab Clin North Am. 2009 Sep;38(3):525-48. Review

[Stress and obesity: the role of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in metabolic disease.](#)

Bose M, Oliván B, Laferrère B.  
Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2009 Oct;16(5):340-6. Review.

[Individual differences in the neurophysiology of reward and the obesity epidemic.](#)

Small DM.  
Int J Obes (Lond). 2009 Jun;33 Suppl 2:S44-8. Review.

[The core gut microbiome, energy balance and obesity.](#)

Turnbaugh PJ, Gordon JI.  
J Physiol. 2009 Sep 1;587(Pt 17):4153-8. Epub 2009 Jun 2. Review.

[Emerging drugs for obesity therapy.](#)

Zanella MT, Ribeiro Filho FF.

Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009 Mar;53(2):271-80. Review

[Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer.](#)

Osório-Costa F, Rocha GZ, Dias MM, Carvalheira JB.

Arq Bras Endocrinol Metabol. 2009 Mar;53(2):213-26. Review

[Visceral obesity: the link among inflammation, hypertension, and cardiovascular disease.](#)

Mathieu P, Poirier P, Pibarot P, Lemieux I, Després JP.

Hypertension. 2009 Apr;53(4):577-84. Epub 2009 Feb 23. Review

[Obesity and the metabolic syndrome in developing countries.](#)

Misra A, Khurana L.

J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S9-30. Review.

[Obesity-associated liver disease.](#)

Marchesini G, Moscatiello S, Di Domizio S, Forlani G.

J Clin Endocrinol Metab. 2008 Nov;93(11 Suppl 1):S74-80

[Osteoarthritis and obesity: experimental models.](#)

Gabay O, Hall DJ, Berenbaum F, Henrotin Y, Sanchez C.

Joint Bone Spine. 2008 Dec;75(6):675-9. Epub 2008 Nov 20. Review.

[Obesity and osteoarthritis: disease genesis and nonpharmacologic weight management.](#)

Messier SP.

Rheum Dis Clin North Am. 2008 Aug;34(3):713-29. Review.

[Implications of crosstalk between leptin and insulin signaling during the development of diet-induced obesity.](#)

Morrison CD, Huypens P, Stewart LK, Gettys TW.

Biochim Biophys Acta. 2009 May;1792(5):409-16. Epub 2008 Sep 25. Review.

[Neurophysiological pathways to obesity: below awareness and beyond individual control.](#)

Cohen DA.

Diabetes. 2008 Jul;57(7):1768-73. Review.

[Update on obesity.](#)

Bessesen DH.

J Clin Endocrinol Metab. 2008 Jun;93(6):2027-34. Review.

[The role of ghrelin in the regulation of food intake in patients with obesity and anorexia nervosa.](#)

Dostálová I, Haluzík M.

Physiol Res. 2009;58(2):159-70. Epub 2008 Apr 1. Review.

## **Ljekovite biljke, dodaci prehrani, drugi terapijski pristupi i pretilost**

[Dietary fiber supplements: effects in obesity and metabolic syndrome and relationship to gastrointestinal functions.](#)

Papathanasopoulos A, Camilleri M.

Gastroenterology. 2010 Jan;138(1):65-72.e1-2. Epub 2009 Nov 18. Review

[Plant foods and plant-based diets: protective against childhood obesity?](#)

Newby PK.

Am J Clin Nutr. 2009 May;89(5):1572S-1587S. Epub 2009 Mar 25. Review.

[A systematic review of the efficacy and safety of herbal medicines used in the treatment of obesity.](#)

Hasani-Ranjbar S, Nayebi N, Larijani B, Abdollahi M.

World J Gastroenterol. 2009 Jul 7;15(25):3073-85. Review

[The effects of soy isoflavones on obesity.](#)

Ørgaard A, Jensen L.

Exp Biol Med (Maywood). 2008 Sep;233(9):1066-80. Epub 2008 Jun 5

[Potential applications for alternative medicine to treat obesity in an aging population.](#)

Cherniack EP.

Altern Med Rev. 2008 Mar;13(1):34-42. Review.

[Caffeine \(1, 3, 7-trimethylxanthine\) in foods: a comprehensive review on consumption, functionality, safety, and regulatory matters.](#)

Heckman MA, Weil J, Gonzalez de Mejia E.

J Food Sci. 2010 Apr;75(3):R77-87. Review

[Maté tea inhibits in vitro pancreatic lipase activity and has hypolipidemic effect on high-fat diet-induced obese mice.](#)

Martins F, Noso TM, Porto VB, Curiel A, Gambero A, Bastos DH, Ribeiro ML, Carvalho Pde O.

Obesity (Silver Spring). 2010 Jan;18(1):42-7. Epub 2009 Jun 18

[Dietary supplements for body-weight reduction: a systematic review.](#)

Pittler MH, Ernst E.

Am J Clin Nutr. 2004 Apr;79(4):529-36. Review.

[Adverse events of herbal food supplements for body weight reduction: systematic review.](#)

Pittler MH, Schmidt K, Ernst E.

Obes Rev. 2005 May;6(2):93-111. Review.

[The effects of green tea on weight loss and weight maintenance: a meta-analysis.](#)

Hursel R, Viechtbauer W, Westerterp-Plantenga MS.

Int J Obes (Lond). 2009 Sep;33(9):956-61. Epub 2009 Jul 14. Review

[Complementary therapies for reducing body weight: a systematic review.](#)

Pittler MH, Ernst E.

Int J Obes (Lond). 2005 Sep;29(9):1030-8. Review.

[Does yohimbine act as a slimming drug?](#)

Kucio C, Jonderko K, Piskorska D.

Isr J Med Sci. 1991 Oct;27(10):550-6.

[Yohimbine does not affect fat distribution in men.](#)

Sax L.

Int J Obes. 1991 Sep;15(9):561-5.

[Traditional chinese medicine in treatment of metabolic syndrome.](#)

Yin J, Zhang H, Ye J.

Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2008 Jun;8(2):99-111. Review

[American ginseng berry juice intake reduces blood glucose and body weight in ob/ob mice.](#)

Xie JT, Wang CZ, Ni M, Wu JA, Mehendale SR, Aung HH, Foo A, Yuan CS.

J Food Sci. 2007 Oct;72(8):S590-4

[Antihyperglycemic effects of total ginsenosides from leaves and stem of Panax ginseng.](#)

Xie JT, Wang CZ, Wang AB, Wu J, Basila D, Yuan CS.  
Acta Pharmacol Sin. 2005 Sep;26(9):1104-10.

[Berberine, a natural plant product, activates AMP-activated protein kinase with beneficial metabolic effects in diabetic and insulin-resistant states.](#)

Lee YS, Kim WS, Kim KH, Yoon MJ, Cho HJ, Shen Y, Ye JM, Lee CH, Oh WK, Kim CT, Hohnen-Behrens C, Gosby A, Kraegen EW, James DE, Kim JB.  
Diabetes. 2006 Aug;55(8):2256-64.

[Momordica charantia for type 2 diabetes mellitus.](#)

Ooi CP, Yassin Z, Hamid TA.  
Cochrane Database Syst Rev. 2010 Feb 17;(2):CD007845. Review

[The Use of Garcinia Extract \(Hydroxycitric Acid\) as a Weight loss Supplement: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Clinical Trials.](#)

Onakpoya I, Hung SK, Perry R, Wider B, Ernst E.  
J Obes. 2011;2011:509038. Epub 2010 Dec 14

[A Dietary supplement containing standardized Phaseolus vulgaris extract influences body composition of overweight men and women.](#)

Celleno L, Tolaini MV, D'Amore A, Perricone NV, Preuss HG.  
Int J Med Sci. 2007 Jan 24;4(1):45-52.

[Lowering the glycemic index of white bread using a white bean extract.](#)

Udani JK, Singh BB, Barrett ML, Preuss HG.  
Nutr J. 2009 Oct 28;8:52.

[Effects of coleus forskohlii supplementation on body composition and hematological profiles in mildly overweight women.](#)

Henderson S, Magu B, Rasmussen C, Lancaster S, Kerksick C, Smith P, Melton C, Cowan P, Greenwood M, Earnest C, Almada A, Milnor P, Magrans T, Bowden R, Ounpraseuth S, Thomas A, Kreider RB.  
J Int Soc Sports Nutr. 2005 Dec 9;2:54-62.

[Coleus forskohlii. Monograph.](#)

[No authors listed]  
Altern Med Rev. 2006 Mar;11(1):47-51. No abstract available.

[Safety and efficacy of citrus aurantium for weight loss.](#)

Bent S, Padula A, Neuhaus J.

Am J Cardiol. 2004 Nov 15;94(10):1359-61. Review.

[Lipolytic effect of a polyphenolic citrus dry extract of red orange, grapefruit, orange \(SINETROL\) in human body fat adipocytes. Mechanism of action by inhibition of cAMP-phosphodiesterase \(PDE\).](#)

Dallas C, Gerbi A, Tenca G, Juchaux F, Bernard FX.

Phytomedicine. 2008 Oct;15(10):783-92. Epub 2008 Jul 9

[Dietary herbal supplements with phenylephrine for weight loss.](#)

Greenway F, de Jonge-Levitan L, Martin C, Roberts A, Grundy I, Parker C.

J Med Food. 2006 Winter;9(4):572-8.

[Case report. Efficacy of Hoodia for weight loss: is there evidence to support the efficacy claims?](#)

Whelan AM, Jurgens TM, Szeto V.

J Clin Pharm Ther. 2010 Oct;35(5):609-12. doi: 10.1111/j.1365-2710.2009.01116.x.

[Fenugreek \(Trigonella foenum-graecum L. Leguminosae\): an evidence-based systematic review by the natural standard research collaboration.](#)

Ulbricht C, Basch E, Burke D, Cheung L, Ernst E, Giese N, Foppa I, Hammerness P, Hashmi S, Kuo G, Miranda M, Mukherjee S, Smith M, Sollars D, Tanguay-Colucci S, Vijayan N, Weissner W.

J Herb Pharmacother. 2007;7(3-4):143-77. Review.

[Herbs for serum cholesterol reduction: a systematic view.](#)

Thompson Coon JS, Ernst E.

J Fam Pract. 2003 Jun;52(6):468-78. Review.

[The acute effects of psyllium on postprandial lipaemia and thermogenesis in overweight and obese men.](#)

Khossousi A, Binns CW, Dhaliwal SS, Pal S.

Br J Nutr. 2008 May;99(5):1068-75. Epub 2007 Nov 16.

[Dietary fibre, glycaemic response, and diabetes.](#)

Brennan CS.

Mol Nutr Food Res. 2005 Jun;49(6):560-70. Review. Erratum in: Mol Nutr Food Res. 2005 Jul;49(7):716.

[Reduction in postprandial glucose excursion and prolongation of satiety: possible explanation of the long-term effects of whole grain Salba \(Salvia Hispanica L.\).](#)

Vuksan V, Jenkins AL, Dias AG, Lee AS, Jovanovski E, Rogovik AL, Hanna A.  
Eur J Clin Nutr. 2010 Apr;64(4):436-8. Epub 2010 Jan 20.

[Supplementation of conventional therapy with the novel grain Salba \(Salvia hispanica L.\) improves major and emerging cardiovascular risk factors in type 2 diabetes: results of a randomized controlled trial.](#)

Vuksan V, Whitham D, Sievenpiper JL, Jenkins AL, Rogovik AL, Bazinet RP, Vidgen E, Hanna A.

[Meta-analysis of the effects of flaxseed interventions on blood lipids.](#)

Pan A, Yu D, Demark-Wahnefried W, Franco OH, Lin X.  
Am J Clin Nutr. 2009 Aug;90(2):288-97. Epub 2009 Jun 10.

[Flax and flaxseed oil \(Linum usitatissimum\): a review by the Natural Standard Research Collaboration.](#)

Basch E, Bent S, Collins J, Dacey C, Hammerness P, Harrison M, Smith M, Szapary P, Ulbricht C, Vora M, Weissner W; Natural Standard Resource Collaboration.  
J Soc Integr Oncol. 2007 Summer;5(3):92-105. Review.

[Stevia \(Stevia rebaudiana\) a bio-sweetener: a review.](#)

Goyal SK, Samsher, Goyal RK.  
Int J Food Sci Nutr. 2010 Feb;61(1):1-10. Review.

[Stevioside and Related Compounds - Molecules of Pharmaceutical Promise: A Critical Overview.](#)

Brahmachari G, Mandal LC, Roy R, Mondal S, Brahmachari AK.  
Arch Pharm (Weinheim). 2010 Nov 25.

[Acupuncture for obesity: a systematic review and meta-analysis.](#)

Cho SH, Lee JS, Thabane L, Lee J.  
Int J Obes (Lond). 2009 Feb;33(2):183-96. Epub 2009 Jan 13. Review.

[Hypnotic enhancement of cognitive-behavioral weight loss treatments--another meta-reanalysis.](#)

Kirsch I.  
J Consult Clin Psychol. 1996 Jun;64(3):517-9.