

- spinalne kirurgije: Degenerativne bolesti vratne i slabinske kralježnice – mogućnosti liječenja. Zagreb: 2005; str. 15–24.
40. Proctor M, Farquhar C. Dysmenorrhoea. Clin Evid 2002;7:1639–53.
 41. Hendrix SL, Alexander NJ. Primary dysmenorrhea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive. Contraception 2002;66:393–9.
 42. Ziaei S, Rajaei L, Faghihzadeh S, Lmyian M. Comparative study and evaluation of side effects of low-dose contraceptive pills administered by the oral and vaginal route. Contraception 2002;65:329–31.
 43. Chen FP, Chang SD, Chu KK, Soong YK. Comparison of laparoscopic presacral neurectomy and laparoscopic uterine nerve ablation for primary dysmenorrhoea. J Reprod Med 1996;41:436–6.
 44. Grgić V. Hernija lumbalnog diska. Repozicijski učinak rotacijske manipulacije: Prikaz bolesnika. Liječ Vjesn 2006;128:213–6.
 45. Grgić V. Rezultati manipulativne terapije u liječenju hernije lumbalnog diska. Fiz Med Rehab 1997;14(1–2):35–44.
 46. Dubravica M. Postupnik konzervativnog liječenja bolesnika s hernijom lumbalnog diska – rehabilitacija. Peti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz spinalne kirurgije. »Hernija lumbalnog diska – postupnik liječenja II«. Zagreb: 2003;26–32.
 47. Dubravica M. Konzervativno liječenje degenerativnih bolesti lumbosakralne kralježnice. Šesti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz spinalne kirurgije. »Degenerativne bolesti vratne i slabinske kralježnice – mogućnosti liječenja«. Zagreb: 2005;47–50.
 48. Kovač D, Negovetić L, Kudelić N, Kovač L. Operacijsko liječenje hernije lumbalnog diska – postupnik liječenja. Peti tečaj trajnog usavršavanja liječnika iz spinalne kirurgije. »Hernija lumbalnog diska – postupnik liječenja II«. Zagreb: 2003;45–54.
 49. Dvorak J, Dvorak V, Schneider W, Spring H, Tritschler T. Manuelle Medizin: Therapie, 3. izd. Stuttgart – New York; Thieme, 1997, str. 24–229.
 50. Boesler D, Warner M, Alpers A, Finnerty EP, Kilmore MA. Efficacy of high-velocity low-amplitude manipulative technique in subjects with low-back pain during menstrual cramping. J Am Osteopath Assoc 1993;93(2):203–8.
 51. Primary Dysmenorrhea Consensus Guideline. Society of Obstetricians and Gynaecologists of Canada (SOGC): 2005; 169, str. 1122.
 52. Proctor ML, Hing W, Johnson TC, Murphy PA. Spinal manipulation for primary and secondary dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev 2006;19(3):CD002119.

DEBLJINA, MEDICINSKI I JAVNOZDRAVSTVENI PROBLEM

OBESITY AS A MEDICAL AND PUBLIC HEALTH PROBLEM

JOZO JELČIĆ, MIRKO KORŠIĆ*

Deskriptori: Debljina – patofiziologija, komplikacije, liječenje; Masno tkivo – patofiziologija; adipokini – fiziologija; Mršavljenje; Javno zdravstvo

Sažetak. Debljina je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema. Masno tkivo je organ s intenzivnim metabolizmom čija je funkcija skladištenje nepotrošene energije. Ujedno je i žlijezda s unutarnjim lučenjem koja izlučuje citokine (adipokine) koji imaju endokrinu, parakrinu i autokrinu funkciju. Na adipocitima se nalaze receptori brojnih hormona i citokina. Na taj način osigurana je funkcionalna povezanost masnog tkiva i ostalih tkiva i organa. Masno je tkivo dio sustava neuroendokrine regulacije tjelesne težine i metabolizma. Prekomjerno nakupljanje masti, posebno u visceralnome masnom tkivu, uzrokuje promjene koncentracije adipokina u krvi koje za posljedicu imaju promjene funkcioniranja udaljenih tkiva i organa. Najsveobuhvatnije su metaboličke promjene, definirane kao metabolički sindrom, koje su povezane s razvojem daljnjih komplikacija na različitim organima. Posljedice razvoja ovih komplikacija su smanjenje kvalitete života i povećanje rizika od smrti. Liječenje debljine je dugotrajno i često neuspješno. Bolji rezultati liječenja postižu se multidisciplinarnim pristupom.

Descriptors: Obesity – physiopathology, complications, therapy; Adipose tissue – physiopathology; Weight loss; Public health

Summary. Obesity is one of the leading public health problems. Fat tissue is an organ with intensive metabolic activity whose function is to store unused energy. At the same time, it is a gland with internal secretion which secretes cytokines (adipokines) which have an endocrine, paracrine and autocrine function. Receptors for numerous hormones and cytokines are found on adipocytes. In such a way a functional connection between fat tissue and other tissues and organs is ensured. Fat tissue is part of a system of neuroendocrine regulation of body mass and metabolism. An increase in fat tissue, especially in visceral fat tissue, leads to an increase in adipokine blood concentration, which results in changes in the functioning of distant tissues and organs with which fat tissue is hormonally linked. The consequent comprehensive changes in the metabolism are termed metabolic syndrome, and are linked with further complications. The consequences of these complications are a diminished quality of life and a rise in mortality. The treatment of obesity is a long term and often unsuccessful process. Better results of treatment are achieved by a multidisciplinary approach.

Liječ Vjesn 2009;131:279–285

Debljina je jedan od vodećih javnozdravstvenih problema današnjeg svijeta, zbog pandemijskog karaktera, povećanog morbiditeta i mortaliteta i visokih troškova liječenja. Tijekom 20. stoljeća došlo je do porasta životnog standarda i promjena stila života koje su uzrokovale pandemiju debljine. Danas u većini država većina stanovništva ima tjelesnu

* Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutarnje bolesti Medicinskog fakulteta, KBC Zagreb (dr. sc. Jozo Jelčić, dr. med.; prof. dr. sc. Mirko Koršić, dr. med.)

Adresa za dopisivanje: Dr. sc. J. Jelčić, Zavod za endokrinologiju, Klinika za unutrašnje bolesti, KBC Zagreb, Kišpatičeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: jozo.jelcic@zg.htnet.hr

Primljeno 17. rujna 2008., prihvaćeno 25. ožujka 2009.

težinu veću od normalne. Po procjenama Svjetske zdravstvene organizacije 2005. godine prekomjernu tjelesnu težinu imalo je oko 1,6 milijarda osoba starijih od 15 godina, a najmanje 400 milijuna bilo je debelo.¹ To je značajno pogoršanje u odnosu na prethodnu procjenu IOTF (1,1 milijarda ljudi s prekomjernom tjelesnom težinom i 312 milijuna debelih odraslih).² Osobito zabrinjava epidemija debljine među djecom i adolescentima. Među djecom mlađom od 5 godina najmanje je 20 milijuna bilo debelo 2005. godine. U dječjoj i adolescentnoj dobi učestalost debljine se udvostručila i utrostručila u odnosu na stanje prije 25 godina. Predviđa se da će 2015. godine prekomjernu tjelesnu težinu imati oko 2,3 milijarde odraslih, a debelih će biti više od 700 milijuna. Na liječenje debljine troši se 2–6%, a po nekim procjenama i do 7%, ukupnih sredstava fondova zdravstvenih osiguranja. Po procjenama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2002. godine oko 58% slučajeva dijabetesa, 21% ishemijske bolesti srca i 8–42% karcinoma može se pripisati utjecaju BMI>21 kg/m². Oko 85% bolesnika s dijabetesom ima tip 2 dijabetesa mellitusa, a od njih 90% su debeli ili imaju prekomjernu tjelesnu težinu. Procijenjeni direktni i indirektni troškovi za liječenje debljine samo u SAD-u 2002. godine iznosili su oko 132 milijarde dolara.³

Učestalost debljine u Hrvatskoj također ima epidemijske razmjere. Ispitivanje Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo provedeno 2003. godine pokazalo je da nešto više od polovine žena i 2/3 odraslih muškaraca ima tjelesnu težinu veću od normalne (BMI>25 kg/m²; žene: 54,3%, muškarci: 63,2%). Svaki peti odrasli stanovnik naše zemlje je deo (BMI>30 kg/m²; žene: 20,6%, muškarci: 20,2%), a trećina žena i gotovo polovina muškaraca imaju prekomjernu tjelesnu težinu (BMI: 25–30 kg/m²; žene: 33,7%, muškarci: 43%).⁴ Oko polovine žena i trećine muškaraca u Hrvatskoj ima povećan opseg struka po kriterijima Američkoga nacionalnog edukacijskog programa o kolesterolu (NCEP ATP III), što sugerira postojanje visceralne debljine (54% žena s opsegom struka >88 cm i 37% muškaraca s opsegom struka >102 cm).⁵ Međutim, kada bi se primijenili kriteriji Međunarodnog društva za dijabetes (IDF) (normalan opseg struka za žene <80 cm, a za muškarce <94 cm), koji su primjereniji našoj populaciji, prevalencija visceralne debljine bila bi i veća.⁶ Visceralna debljina je usko povezana s razvojem metaboličkog sindroma, čija je prosječna učestalost oko 30%. Učestalost se razlikuje u različitim dijelovima svijeta i ovisi o dobi, spolu i dijagnostičkim kriterijima, a kreće se i do 70%.⁷

Patofiziologija debljine

Debljina je kronična bolest karakterizirana povećanjem mase masti u masnom tkivu. Masno tkivo je središnje mjesto za skladištenje nepotrošene energije. Ona se nakuplja u obliku masti u vrijeme kada je unos energije veći od njezine potrošnje i predstavlja energetska rezervu za periode gladi, kada se pojačano troši. U masnom tkivu odvija se vrlo intenzivan metabolizam. Masno tkivo je ujedno i žlijezda s unutarnjim lučenjem koja izlučuje citokine (adipokine) koji imaju endokrinu, parakrinu i autokrinu funkciju. Dva su tipa masnog tkiva, visceralno i potkožno, koja se strukturno i funkcionalno razlikuju i pokazuju različit utjecaj na metabolizam. Visceralni oblik debljine, u kojem se dominantno nakuplja mast u trbušnome masnom tkivu, povezan je s većim rizikom od metaboličkog sindroma i kardiovaskularnih komplikacija.^{8–9} Usporedba profila genske ekspresije pokazala je u oba tipa masnog tkiva ekspresiju 5894 gena.¹⁰ Ova dva tipa masnog tkiva pokazuju razlike u ekspresiji 347 (5,89%) gena. Razlike uključuju gene uključene u staničnu

diferencijaciju i adipogenezu, lipolizu, sekreciju citokina i čimbenika zgrušavanja, sugerirajući postojanje regionalnih razlika u diferencijaciji i adipogenom kapacitetu, a također u oslobađanju sekretornih produkata iz stanica masnog tkiva uključenih u procese lipolize, regulacije metabolizma ugljikohidrata, upale i zgrušavanja krvi. U visceralnome masnom tkivu debelih osoba zabilježena je jača ekspresija gena za IL-6, PAI-1, AT1-R, β3R, G-R, A-R, a u potkožnome masnom tkivu gena za leptin i adiponektin, pri čemu su izražene i spolne razlike.^{11–12} Ekspresija gena za PPARγ snižena je u visceralnome masnom tkivu prekomjerno teških osoba, ali ne i u debelih. Sve više je podataka koji potvrđuju hipotezu da u masnom tkivu debelih osoba postoji hipoksemija koja može poremetiti ekspresije gena koji upravljaju sintezom i izlučivanjem različitih citokina.^{13–16} Hipoksemija se događa kada raspoloživi kisik u masnom tkivu nije dostatan da zadovolji potrebe tkiva, koje su povećane zbog hipertrofije masnih stanica. Različit učinak na metabolizam ovih dvaju tipova masnog tkiva dijelom je posljedica i različitog smještaja u odnosu na jetru, koja je središnji metabolički organ. Visceralno masno tkivo izlučuje adipokine u portalni krvotok kojim stižu u jetru, zbog čega je jače izražen učinak na jetru i metabolizam, dok potkožno masno tkivo izlučuje adipokine u sistemsku cirkulaciju pa je i njihov učinak na jetru i metabolizam slabiji. Zbog ovih razlika centripetalni (visceralni) tip debljine povezan je s većim rizikom od metaboličkog sindroma nego centrifugalni tip u kojem dominira nakupljanje masti u potkožnome masnom tkivu. Centralni tip debljine neovisan je čimbenik rizika od razvoja metaboličkog sindroma. Ponekad se metabolički sindrom razvija u bolesnika koji još nisu debeli (BMI<30 kg/m²), ali imaju povećan opseg struka, kao posljedicu nakupljanja masti u visceralnome masnom tkivu. Još nisu poznati svi uzroci i mehanizmi koji utječu na tip debljine. Do sada je ustanovljena genska osnova distribucije masti, pri čemu je dominantan utjecaj gena za spolne hormone i glukokortikoide. Ustanovljena je povezanost distribucije masti i gena za: E-R, A-R, G-R, PPARγ, ENNP1, 5-HT 2A receptor u muškaraca, ali ne i u žena, CR1, SCD1, UCP1, L-R, adiponektin, hormon rasta, MTHFR, IL-15, β3-adrenergički receptor, MC4R, MC3R, BRS3 i translin.^{17–32} Genski utjecaj na distribuciju masti izraženiji je u žena nego u muškaraca.³³ Starenje je povezano s nakupljanjem masti u organizmu i smanjenjem mišićne mase, a dolazi i do redistribucije masti iz potkožnog u visceralno masno tkivo.³⁴ Još nema dovoljno podataka o utjecaju negenskih čimbenika, kao što su način prehrane i tjelesna aktivnost, na distribuciju masti i tip debljine, premda se ustanovilo da pušenje i konzumiranje alkohola utječu na visceralni tip debljine.

Vrlo je intenzivna »komunikacija« masnog tkiva i ostalih žlijezda s unutarnjim lučenjem, a bogata je razmjena »informacija« i s ostalim organskim sustavima. Ova komunikacija masnog tkiva s ostalim žlijezdama odvija se preko aferentnog kraka kojim hormoni drugih žlijezda djeluju na adipocite vezanjem za receptore koji se nalaze na njima i preko eferentnog kraka koji čine adipokini koje masno tkivo izlučuje u krv. Na adipocitima se nalaze receptori velikog broja hormona, kao što su membranski GPCR (IR, glukagonski receptor, GH-R, PRL-R, TSH-R, CRH-R1, CRH-R2, gastrin/CCKB-R, GLP-1 R, AT1/2-R, NPY-R), nuklearni receptori steroidnih hormona (G-R, VDR, TH-R, A-R, E-R, P-R), receptori upalnih citokina (L-R, IL-6 R, TNF-α R) i adrenergičkog sustava (β1R, β2R, β3R, α1R, α2R) preko kojih endokrini, autonomni živčani sustav i imunosni

sustav mogu utjecati na funkciju masnih stanica.³⁵⁻⁵⁴ Među adipokinima koje izlučuje masno tkivo izdvajaju se hormoni leptin, adiponektin, rezistin, vaspin i perilipin s brojnim učincima na različitim tkivima.⁵⁵⁻⁶⁰ Osim njih izlučuju se i drugi adipokini s autokrinim, parakrinim djelovanjem i učinkom na drugim organskim sustavima, kao što su: TNF- α , IL-6, TGF β , MCP-1, PAI-1, CFB, ASP, adipsin, prolaktin, apelin, angiotenzinogen, angiotenzin II, visfatin, hemoirin.⁶¹⁻⁶⁸ U debljini dolazi do promjene ekspresije nekih gena u stanicama masnog tkiva, kao što su geni za FAT/CD36, LPL, ATGL, HSL, GPX-3, amiloidni protein A1, enzim koji konvertira angiotenzin, RBP-4, osteoprotegerin, CETP, apolipoprotein E, katepsin S, aromataza ovisna o citokromu P450, 17 β HSD, 11 β HSD, što uzrokuje i promjene funkcije adipocita.⁶⁹⁻⁷⁴

Regulacija unosa hrane i ravnoteže energije složen je proces koji uključuje integraciju endogenih i egzogenih, senzoričkih signala. U sustavu regulacije tjelesne težine središnje mjesto ima hipotalamus. To je mjesto integracije signala endokrinog sustava, sustava za regulaciju metabolizma energije organizma, središnjeg i autonomnoga živčanog sustava. U hipotalamusu važno mjesto u regulaciji unosa hrane i metabolizma energije ima nucleus arcuatus u kojem suprotne funkcije imaju melanokortinski sustav i AGRP/NPY-neuroni. Melanokortinski sustav je potencijalni supstrat za integraciju dugotrajnih adipostatskih i kratkotrajnih signala sitosti. α MSH vezanjem za MC3 i MC4 receptore pokreće signale koji završavaju osjećajem sitosti i prekidom uzimanja hrane.⁷⁵ U nucleusu arcuatusu nalaze se dvije međusobno povezane skupine neurona koje oslobađaju NPY i AgRP. AgRP inhibira aktivnost MC4-receptora, a NPY stimulira Y1-receptore u paraventrikularnim jezgrama hipotalamusa uzrokujući snažnu stimulaciju osjećaja gladi i uzimanje hrane.⁷⁶ NPY je najsnažniji oreksogen u organizmu. Uz njega oreksogeno djeluju inzulin i grelin. Ostali signali koji stižu s periferije djeluju anoreksogeno, odnosno izazivaju osjećaj sitosti. Među njima najvažniji su leptin i kolecistokinin.⁷⁷ Leptin je hormon stanica masnog tkiva čija je razina u krvi razmjerna količini masnog tkiva, a ima brojne učinke na različitim tkivima. Leptin se veže za leptinske receptore u nucleusu arcuatusu u hipotalamusu stimulirajući POMC-neurone i preko njih MC4-receptore u paraventrikularnim jezgrama hipotalamusa. Iz njih signal putuje u stanice kore mozga koje podražuje, što rezultira osjećajem sitosti. U debelih ljudi postoji rezistencija na leptin, pa izostaje očekivani učinak na osjećaj sitosti i smanjenje uzimanja hrane. Leptin djeluje inhibitory na NPY/AgRP-neurone u nucleusu arcuatusu, smanjujući i na ovaj način osjećaj gladi. Kolecistokinin djeluje anoreksogeno, a učinak ostvaruje vežući se za kolecistokininske receptore tipa A u nucleusu arcuatusu.

Masno tkivo izlučuje adipokine koji utječu na metaboličke promjene u organizmu. Adiponektin je hormon koji snažno utječe na metabolizam ugljikohidrata, a posredno i masti. On pojačava osjetljivost inzulinskih receptora. U debljini je njegova razina u plazmi snižena, što za posljedicu ima razvoj inzulinske rezistencije i povećan rizik od nastanka dijabetesa i nealkoholnog steatohepatitisa (NASH).⁷⁸⁻⁷⁹ S inzulinskom rezistencijom povezan je i sindrom apneje u snu. Vaspin je inhibitor serinske proteaze u visceralnom masnom tkivu.⁸⁰ Djeluje slično adiponektinu na funkciju inzulinskih receptora i metabolizam ugljikohidrata. Međutim, u debljini je njegova razina u plazmi povišena, što je vjerojatno kompenzatorni mehanizam kojim bi se barem djelomično mogao kompenzirati negativan utjecaj niske razine adipo-

nektina na osjetljivost inzulinskih receptora. Utjecaj rezistina na osjetljivost inzulinskih receptora suprotan je djelovanju adiponektina, pa povišena razina rezistina u debljini utječe na razvoj inzulinske rezistencije.⁸¹ Perilipin je citokin koji primarno djeluje na metabolizam masti.⁸² Veže se s trigliceridnom lipazom iz masnog tkiva uzrokujući lipolizu triglicerida u adipocitima i oslobađanje slobodnih masnih kiselina. Povišena razina perilipina u debljini povezana je s razvojem inzulinske rezistencije. To su samo osnovni učinci, jer svi ovi hormoni imaju širok spektar djelovanja na fiziolo-

Tablica – Table 1. *Komplikacije debljine / Complications of obesity*

Organski sustav / Organ system	Komplikacija / Complication
I. kardiovaskularni / cardiovascular	koronarna bolest / coronary artery disease srčane aritmije / cardiac arrhythmia arterijska hipertenzija / arterial hypertension
II. cerebrovaskularni / cerebrovascular	cerebrovaskularna bolest / cerebrovascular disease Alzheimerova bolest / Alzheimer's disease
III. metabolički / metabolic	metabolički sindrom / metabolic syndrome dislipoproteinemija / dyslipidemia
IV.	diabetes mellitus tip 2 / diabetes mellitus type 2
V. gastrointestinalni / gastrointestinal	steatoza jetre i nealkoholni steatohepatitis / hepatic steatosis and non-alcoholic steatohepatitis gastroezofagealna refluksna bolest / gastroesophageal reflux disease divertikuloza crijeva / colonic diverticulosis kolelitijaza / cholelithiasis
VI. maligne bolesti / malignant diseases	karcinom debelog crijeva / colon carcinoma karcinom dojke u postmenopauzi / postmenopausal breast carcinoma endometrijski karcinom maternice / endometrial carcinoma karcinom bubrega / renal carcinoma karcinom prostate / prostate carcinoma karcinom jajnika / ovarian carcinoma karcinom žučnog mjehura / gallbladder carcinoma adenokarcinom jednjaka / esophageal adenocarcinoma karcinom štitnjače / thyroid carcinoma melanom / melanoma
VII. respiratorni / respiratory	opstruktivni poremećaj disanja u snu / obstructive sleep apnea hipoventilacijski sindrom / obesity hypoventilation syndrome
VIII. reproduktivno zdravlje / reproductive health	žene / women: hiperandrogenemija, anovulacije, infertilitet / hyperandrogenemia, anovulation, infertility u trudnoći: arterijska hipertenzija, gestacijski dijabetes i fetalne malformacije pregnancy: arterial hypertension, gestational diabetes and fetal malformations muškaraci / men: astenozoospermija, infertilitet / asthenozoospermia, infertility erektilna disfunkcija / erectile dysfunction
IX. lokomotorni / locomotor	osteoartritis / osteoarthritis povećan rizik od prijeloma kosti u djece i adolescenata / increased risk of bone fracture in children and adolescents
X. sustav zgrušavanja krvi / coagulation system	duboka venska tromboza i tromboembolija / deep venous thrombosis and thromboembolism
XI. ekskretorni / excretory	nefrolitijaza / nephrolithiasis
XII. psihičko zdravlje / mental health	depresija / depression

loške funkcije različitih tkiva i organa. Masno tkivo izlučuje i druge proteine, citokine, koji mogu djelovati kao čimbenici upale, stimulatori staničnog rasta, regulatori sustava zgrušavanja krvi i sustava za regulaciju arterijskog tlaka.

Komplikacije debljine

Među najčešće komplikacije debljine ubraja se metabolički sindrom, karakteriziran inzulinskom rezistencijom, hipertrigliceridemijom i arterijskom hipertenzijom.^{5,6} Metabolički sindrom ubrzava proces ateroskleroze i nastanak njezinih komplikacija (kardiovaskularna i cerebrovaskularna bolest). Pri tome je visceralno nakupljanje masti, odnosno centralni tip debljine, neovisan čimbenik rizika od razvoja metaboličkih komplikacija. Relativni rizik od koronarne bolesti povećan je 2x u prekomjernoj težini, a 3x u debljini, dok je rizik od cerebrovaskularnog inzulita 2x veći. Debljina je značajan čimbenik rizika od diabetesa mellitusa tipa 2. Debljina je povezana i s većim rizikom od nastanka malignih bolesti.⁸³ Procjenjuje se da bi se broj malignih bolesti u svijetu smanjio za 1/3 kada bi sve debele osobe smršavjele do normalne tjelesne težine. Debljina je jedan od glavnih čimbenika rizika od poremećaja disanja u snu. Incidencija ovog poremećaja među debelim osobama kreće se u rasponu od 40 do 93%. U bolesnika koji imaju ovaj poremećaj debljina se nalazi u 61–78%. Debljina je povezana i s povećanim rizikom od duboke venske tromboze i tromboembolije. Češće se javljaju nefrolitijaza i kolelitijaza. Povećan je rizik od gastrointestinalnih komplikacija, kao što su steatoza jetre i nealkoholni steatohepatitis, refluksna bolest jednjaka i divertikuloza crijeva. Češće su psihičke tegobe, među kojima je najčešća depresija. Narušeno je i reproduktivno zdravlje. U žena dolazi do hiperandrogenemije i anovulacija s posljedičnim infertilitetom. U trudnoći je desetorostruko povećan rizik od arterijske hipertenzije, povećan je rizik od gestacijskog dijabetesa i fetalnih malformacija. U muškaraca je češći infertilitet zbog astenozoospermije, a oko 30% debelih muškaraca ima erektilnu disfunkciju (oko 80% muškaraca s erektilnom disfunkcijom je debelo).⁸⁴ Debljina je važan čimbenik rizika od razvoja osteoartritisa.⁸⁵ Donedavno je bilo općeprihvaćeno da debljina štiti od osteoporotičnih prijeloma kosti. Novija istraživanja su pokazala da mršavost povećava rizik od prijeloma, ali da debljina ne štiti sigurno od prijeloma, a može biti povezana i s povećanim rizikom od prijeloma (u djece i adolescenata).⁸⁶ Komplikacije debljine su brojne i česte, a prikazane su na tablici 1. Ove komplikacije smanjuju kvalitetu života i povećavaju rizik od smrti.⁸⁷ Zbog epidemije debljine može se očekivati i skraćenje očekivanog trajanja života. Po nekim predviđanjima današnja djeca koja se rađaju u SAD-u živjet će četiri do devet mjeseci kraće od svojih roditelja, zbog epidemije debljine.⁸⁸

Liječenje debljine

Liječenje debljine je dugotrajno i složeno. Nakon početnog mršavljenja najčešće slijedi ponovno debljanje, pa je liječenje dugoročno često neučinkovito. Rezultati prevencije debljine nisu ništa bolji, jer svi dosadašnji pokušaji zaustavljanja epidemije debljine nisu dali zadovoljavajuće rezultate. Razlozi za to su brojni, a uključuju sociokulturnološke, ekonomske, psihološke, genske i patofiziološke čimbenike. Zato jednostavni pristupi liječenju i prevenciji debljine dugoročno ne daju zadovoljavajuće rezultate. Štoviše, pokazalo se da brzo i energično mršavljenje kasnije rezultira još bržim debljanjem. Ciljevi liječenja debljine da-

nas su, u svjetlu ovih saznanja, znatno skromniji nego ranije. Prvi je cilj postići umjereno smanjenje tjelesne težine za oko 10% u periodu od pola godine.⁸⁹ Preporučuje se mršavljenje brzinom od 1 do 3 kg na mjesec, ne više od 4 kg na mjesec. U drugoj fazi liječenja nastoji se održati postignuta niža tjelesna težina u dužem periodu, što je osnovni problem. Tek kada se osigura stabilno održavanje niže tjelesne težine, može se ponovno pokušati u sljedećem ciklusu postići dodatno smanjenje težine. Pristup liječenju je multidisciplinarnan. Osobe koje imaju prekomjernu tjelesnu težinu mogu same uz pomoć liječnika obiteljske medicine isplanirati program mršavljenja. Međutim, bolesnici koji su debeli, a imaju i komplikacije debljine, trebaju se liječiti pod kontrolom endokrinologa. U liječenju se preporučuje promjena načina života koji stimulira debljanje i uklanjanje štetnih navika. Potrebno je promijeniti način prehrane (smanjiti energetske unos hranom za 500–1000 kcal od dnevnih energetskih potreba, povećati unos voća i povrća na više od 400 g/dan) i pojačati tjelesnu aktivnost (redovite svakodnevne šetnje najmanje pola sata na dan, a preporučljivo je 1–1,5 sat svaki dan ili barem 5 dana u tjednu). Važno je osigurati i dovoljno sna (8 sati/dan) jer je skraćeno trajanje sna od 5 do 6 sati na dan povezano s većim rizikom od debljanja. Ako se na ovaj način ne postigne željeni cilj, u obzir dolazi medikamentno liječenje. Farmakoterapija višestruko povećava broj osoba u kojih se postiže i u dužem periodu održava postignuta niža tjelesna težina. Na raspolaganju su dva lijeka, sibutramin i orlistat, koji omogućuju smanjenje tjelesne težine za oko 10% i održavanje postignute tjelesne težine u periodu u kojem se lijek uzima. Nerijetko je u liječenju debljine potrebna i pomoć psihijatra zbog manifestne depresije. U bolesnika u kojih sve navedene metode nisu dale željene rezultate, a ugroženi su komplikacijama debljine, izvode se barijatrijske operacije želuca kojima se postiže učinkovito smanjenje tjelesne težine. Međutim, čak i nakon barijatrijskih operacija i značajnog početnog mršavljenja, neki se bolesnici kasnije opet udebljavaju, pa je potreban stalan napor u održavanju postignute niže tjelesne težine. U tome je od pomoći i razumijevanje i pomoć obitelji, uže okoline, kao i šire društvene zajednice.

Kratice / Abbreviations:

- IL 6 = interleukin (inteleukin 6),
- PAI-1 = plasminogen activator inhibitor type 1 (tip 1 inhibitora aktivatora plazminogena)
- AT1-R = angiotensin II type 1 receptor (tip 1 receptora angiotenzina II)
- βR = beta receptor (beta-receptor)
- G-R = glucocorticoid receptor (glukokortikoidni receptor)
- A-R = androgen receptor (androgeni receptor)
- PPARγ1 = peroxisome proliferator-activated receptor gamma type 1 (tip 1 gama-receptora aktiviran proliferatorom peroksisoma)
- ENPP1 = ectonucleotide pyrophosphatase/phosphodiesterase 1 (ektonukleotidna pirofosfataza/fosfodiesteraza 1)
- 5-HT 2A receptor = 5 hydroxytryptamine 2A receptor (5-hidroksitriptamin 2A-receptor)
- CR1 = cannabinoid receptor 1 (kanabinoidni receptor tip 1)
- SCD1 = stearoyl-coenzyme A desaturase (stearoil-koenzim A-desaturaza)
- UCP1 = uncoupling protein-1 (nevezani protein tip 1)
- L-R = leptin receptor (leptinski receptor)
- MTHFR = methylenetetrahydrofolate reductase (reduktaza metilentetrahidrofolata)

GPCR = G protein-coupled receptor (receptor vezan na G-protein)

IR = insulin receptor (inzulinski receptor)

GH-R = growth hormone receptor (receptor hormona rasta)

PRL-R = prolactin receptor (prolaktinski receptor)

TSH-R = thyrotropin receptor (tireotropinski receptor)

CRH-R1 = corticotropin-releasing hormone receptor-1 (tip 1 receptora hormona koji oslobađa kortikotropin)

CRH-R2 = corticotropin-releasing hormone receptor-2 (tip 2 receptora hormona koji oslobađa kortikotropin)

gastrin/CCKB-R = gastrin/cholecystokinin B receptor (receptor gastrina i kolecistokinina tipa B)

GLP-1 R = glucagon-like peptide-1 receptor (receptor tipa 1 peptida slična glukagonu)

IL-6 R = interleukin 6 receptor (receptor interleukina 6)

TNF- α R = tumor necrosis factor-alpha receptor (alfa-receptor čimbenika raspada tumora)

TGF β = transforming growth factor-beta1 (beta 1-transformirajući čimbenik rasta)

VDR = vitamin D receptor (receptor vitamina D)

TH-R = thyroid hormone receptor (receptor tiroidnih hormona)

E-R = estrogen receptor (estrogenski receptor)

P-R = progesterone receptor (progesteronski receptor)

α R = alpha receptor (alfa-receptor)

MCP-1 = monocyte chemoattractant protein-1 (monocitni kemoprivlačni protein tipa 1)

CFB = complement factor B (faktor B komplementa)

ASP = acylation stimulating protein (protein koji stimulira prijenos acilnih skupina)

FAT/CD36 = fatty acid translocase (translokaza masnih kiselina)

LPL = lipoprotein lipase (lipoproteinska lipaza)

ATGL = adipose tissue triglyceride lipase (trigliceridna lipaza masnog tkiva)

HSL = hormone sensitive lipase (lipaza senzitivna na hormon)

GPX-3 = glutathione peroxidase 3 (tip 3 peroksidaze glutaciona)

RBP-4 = retinol binding protein 4 (tip 4 proteina koji veže retinol)

CETP = cholesteryl ester transfer protein (protein koji prenosi kolesteril ester)

HSD = hydroxysteroid dehydrogenase (hidroksisteroid dehidrogenaza)

vaspin = visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor (inhibitor serinske proteaze izoliran iz visceralnog masnog tkiva)

NPY = neuropeptide Y (neuropeptid Y)

AgRP = agouti-related protein (protein povezan s agutijem)

POMC = proopiomelanocortin (proopiomelanokortin)

GLP1 = glucagon-like peptide-1 (tip 1 peptida slična glukagonu)

α MSH = α -melanocyte-stimulating hormone (alfa-melanocitni stimulirajući hormon)

MC4R = melanocortin-4 receptor (tip 4 melanokortinskog receptora)

MC3R = melanocortin-3 receptor (tip 3 melanokortinskog receptora)

BRS3 = bombesin receptor subtype 3 (podtip 3 receptora za bombezin)

APPL1 = adaptor protein containing PH domain, PTB domain and leucine zipper motif 1 (adaptorski protein koji sadržava PH-domenu, PTB-domenu i leucin zatvarač motif 1)

L I T E R A T U R A

1. WHO, Fact sheet N°311. 2006 September.
2. James WPT, Rigby N, Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevention strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2004;11:3–8.
3. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics – 2008 Update. Dallas: American Heart Association; 2008.
4. Heim I, Leontić K, Gostović MJ. Obesity and overweight in Croatia. *Acta Med Croat* 2007;61(3):267–73.
5. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 2001;285:2486–97.
6. The IDF consensus Worldwide definition of the metabolic syndrome. *Internat Diabet Fed Vol* 2005;2005.
7. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J and for the IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome – a new worldwide definition. *Lancet* 2005;366(9491):1059–62.
8. Rimm EB, Stampfer MJ, Giovannucci E i sur. Body size and fat distribution as predictors of coronary heart disease among middle-aged and older US men. *Am J Epidemiol* 1995;141:1117–27.
9. Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens ChM i sur. Women abdominal adiposity and coronary heart disease in women. *JAMA* 1998;280(21):1843–8.
10. Vohl MC, Sladek R, Robitaille J i sur. A survey of genes differentially expressed in subcutaneous and visceral adipose tissue in men. *Obes Res* 2004;12(8):1217–22.
11. Linder K, Arner P, Flores-Morales A, Tollet-Egnell P, Norstedt G. Differentially expressed genes in visceral or subcutaneous adipose tissue of obese men and women. *J Lipid Res* 2004;45(1):148–54.
12. Arner P. Hunting for human obesity genes? Look in the adipose tissue! *Int J Obes Relat Metab Disord* 2000;24(Suppl. 4):57–62.
13. Ambrosini G, Nath AK, Sierra-Honigmann MR, Flores-Riveros J. Transcriptional activation of the human leptin gene in response to hypoxia. Involvement of hypoxia-inducible factor 1. *J Biol Chem* 2002;277:34601–09.
14. Ozcan U, Cao Q, Yilmaz E i sur. Endoplasmic reticulum stress links obesity, insulin action, and type 2 diabetes. *Science* 2004;306:457–61.
15. Kurata A, Nishizawa H, Kihara S i sur. Blockade of angiotensin II type-1 receptor reduces oxidative stress in adipose tissue and ameliorates adipocytokine dysregulation. *Kidney Int* 2006;70(10):1717–24.
16. Hosogai N, Fukuhara A, Oshima K i sur. Adipose tissue hypoxia in obesity and its impact on adipocytokine dysregulation. *Diabetes* 2007;56(4):901–11.
17. Okura T, Koda M, Ando F, Niino N, Ohta S, Shimokata H. Association of polymorphisms in the estrogen receptor alpha gene with body fat distribution. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003;27(9):1020–7.
18. Dieudonne MN, Pecquery R, Boumediene A, Leneuve MC, Giudicelli Y. Androgen receptors in human preadipocytes and adipocytes: regional specificities and regulation by sex steroids. *Am J Physiol* 1998;274(6 Pt 1):C1645–52.
19. Van Rossum EF and Lamberts SW. Polymorphisms in the glucocorticoid receptor gene and their associations with metabolic parameters and body composition. *Recent Prog Horm Res* 2004;59:333–57.
20. Li LL, Ma XL, Ran JX i sur. Genetic polymorphism of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 2 Pro12Ala on ethnic susceptibility to diabetes in Uyghur, Kazak and Han subjects. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2008;35(2):187–91.
21. González-Sánchez JL, Zabena C i sur. Variant rs9939609 in the FTO gene is associated with obesity in an adult population from Spain. *Clin Endocrinol* 2008 Jun 27.
22. González-Sánchez JL, Zabena C, Martínez-Larrad MT, Martínez-Calatrava MJ, Pérez-Barba M, Serrano-Ríos M. Association of ENPP1 (PC-1) K121Q polymorphism with obesity-related parameters in subjects with metabolic syndrome. *Clin Endocrinol* 2008;68(5):724–9.
23. Ying S, Liu XM, Sun YM, Pan SH. Genetic polymorphism c.1438A>G of the 5-HT(2A) receptor is associated with abdominal obesity in Chinese Northern Han population. *Mol Biol Rep* 2009;36(1):91–5.
24. Peeters A, Beckers S, Mertens I, Van Hul W, Van Gaal L. The G1422A variant of the cannabinoid receptor gene (CNR1) is associated with abdominal adiposity in obese men. *Endocrine* 2007;31(2):138–41.
25. Warensjö E, Ingelsson E, Lundmark P i sur. Polymorphisms in the SCD1 gene: associations with body fat distribution and insulin sensitivity. *Obesity* 2007;15(7):1732–40.
26. Sramkova D, Krejčichova S, Vcelak J i sur. The UCP1 gene polymorphism A-3826G in relation to DM2 and body composition in Czech population. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007;115(5):303–7.
27. Fairbrother UL, Tankó LB, Walley AJ, Christiansen C, Froguel P, Blakemore AI. Leptin receptor genotype at Gln223Arg is associated with body composition, BMD, and vertebral fracture in postmenopausal Danish women. *J Bone Miner Res* 2007;22(4):544–50.

28. Katsuda Y, Asano A, Murase Y *et al*. Association of genetic variation of the adiponectin gene with body fat distribution and carotid atherosclerosis in Japanese obese subjects. *J Atheroscler Thromb* 2007;14(1):19–26.
29. Zhang XL, Jiang X, Liu YP, Du HR, Zhu Q. Identification of Avai polymorphisms in the third intron of GH gene and their associations with abdominal fat in chickens. *Poult Sci* 2007;86(6):1079–83.
30. Di Renzo L, Bigioni M, Bottini FG *et al*. Normal Weight Obese syndrome: role of single nucleotide polymorphism of IL-15R alpha and MTHFR 677C->T genes in the relationship between body composition and resting metabolic rate. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10(5):235–45.
31. de Luis DA, Aller R, Izaola O, Gonzalez-Sagrado M, Conde R. Relation of Trp64Arg polymorphism of beta3-adrenoreceptor gene with cardiovascular risk factors in presurgical morbidly obese patients. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10(5):235–45.
32. Fang QC, Jia WP, Gao F *et al*. Association of variants in APPL1 gene with body fat and its distribution in Chinese patients with type 2 diabetic mellitus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 2008;5:88(6):369–73.
33. Zillikens MC, Yazdanpanah M, Pardo LM *et al*. Sex-specific genetic effects influence variation in body composition. *Diabetologia* 2008;51(12):2233–41.
34. Horber FF, Ruber B, Thomi FA, Jensen EX, Haeger P. Effect of sex and age on bone mass, body composition, and fuel metabolism in humans. *Nutrition* 1997;13:424–534.
35. Olefsky JM, Jen P, Reaven GM, Alto P. Insulin binding to isolated human adipocytes. *Diabetes* 1974;23(7):565–71.
36. Gavin JR 3rd, Saltman RJ, Tollefsen SE. Growth hormone receptors in isolated rat adipocytes. *Endocrinology* 1982;110(2):637–43.
37. Spooner PM, Chernick SS, Garrison MM, Scow RO. Development of lipoprotein lipase activity and accumulation of triacylglycerol in differentiating 3T3-L1 adipocytes. Effects of prostaglandin F2alpha, 1-methyl-3-isobutylxanthine, prolactin, and insulin. *J Biol Chem* 1979;254(4):1305–11.
38. McAveney KM, Gimble JM, Yu-Lee L. Prolactin receptor expression during adipocyte differentiation of bone marrow stroma. *Endocrinology* 1996;137(12):5723–6.
39. Kitabgi P, Rosselin G, Bataille D. Interactions of glucagon and related peptides with chicken adipose tissue. *Horm Metab Res* 1976;8(4):266–70.
40. Tate RL, Holmes JM, Kohn LD, Winand RJ. Characteristics of a solubilized thyrotropin receptor from bovine thyroid plasma membranes. *J Biol Chem* 1975;250(16):6527–33.
41. Seres J, Bornstein SR, Seres P *et al*. Corticotropin-releasing hormone system in human adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89(2):965–70.
42. Attoub S, Levasseur S, Buysse M *et al*. Physiological role of cholecystokinin B/gastrin receptor in leptin secretion. *Endocrinology* 1999;140(10):4406–10.
43. Valverde I, Mérida E, Delgado E, Trapote MA, Villanueva-Peñacarrillo ML. Presence and characterization of glucagon-like peptide-1(7-36) amide receptors in solubilized membranes of rat adipose tissue. *Endocrinology* 1993;132(1):75–9.
44. Kawamata Y, Habata Y, Fukusumi S *et al*. Molecular properties of apelin: tissue distribution and receptor binding. *Biochim Biophys Acta* 2001;1538:162–71.
45. Feldman D, Loose D. Glucocorticoid receptors in adipose tissue. *Endocrinology* 1977;100(2):398–405.
46. Kawada T, Kamei Y, Sugimoto E. The possibility of active form of vitamins A and D as suppressors on adipocyte development via ligand-dependent transcriptional regulators. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1996;20 Suppl 3:S52–7.
47. Ciaraldi TP, Marinetti GV. Hormone action at the membrane level. VIII. Adrenergic receptors in rat heart and adipocytes and their modulation by thyroxine. *Biochim Biophys Acta* 1978;541(3):334–46.
48. O'Brien SN, Welter BH, Mantzke KA, Price TM. Identification of progesterone receptor in human subcutaneous adipose tissue. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:509–13.
49. Bai Y, Zhang S, Kim KS, Lee JK, Kim KH. Obese gene expression alters the ability of 30A5 preadipocytes to respond to lipogenic hormones. *J Biol Chem* 1996;271:13939–42.
50. Páth G, Bornstein SR, Gurniak M *et al*. Human breast adipocytes express interleukin-6 (IL-6) and its receptor system: increased IL-6 production by beta-adrenergic activation and effects of IL-6 on adipocyte function. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):2281–8.
51. Yamaguchi M, Murakami T, Tomimatsu T *et al*. Autocrine inhibition of leptin production by tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) through TNF-alpha type-I receptor in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 1998;244(1):30–4.
52. Fain JN and Garcia-Shinz JA. Adrenergic regulation of adipocyte metabolism. *J. Lipid Res* 1983;24:945–66.
53. Tavernier G, Barbe P, Galitzky J *et al*. Expression of beta3-adrenoceptors with low lipolytic action in human subcutaneous white adipocytes. *J Lipid Res* 1996;37(1):87–97.
54. Kuo LE, Kitlinska JB, Tilan JU *et al*. Neuropeptide Y acts directly in the periphery on fat tissue and mediates stress-induced obesity and metabolic syndrome. *Nat Med* 2007;13:803–11.
55. Zhang YY, Proenca R, Maffei M, Barone M, Leopold L, Friedman JM. Positional cloning of the mouse obese gene and its human homolog. *Nature* 1994;372:425–32.
56. Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K. cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1 (AdiPose Most abundant Gene transcript 1). *Biochem Biophys Res Commun* 1996;221(2):286–9.
57. Arita Y, Kihara S, Ouchi N *et al*. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257(1):79–83.
58. Steppan CM, Brown EJ, Wright CM *et al*. A family of tissue-specific resistin-like molecules. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98(2):502–6.
59. Hida K, Wada J, Eguchi J *et al*. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:10610–5.
60. Greenberg AS, Egan JJ, Wek SA, Garty NB, Blanchette-Mackie EJ, Londos C. Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplets. *J Biol Chem* 1991;266(17):11341–6.
61. Samad F, Yamamoto K, Pandey M, Loskutoff DJ. Elevated expression of transforming growth factor-beta in adipose tissue from obese mice. *Mol Med* 1997;3:37–48.
62. Greenberg AS, Kimmel AR, Jablons D. Secretion of interleukin-6 by isolated rat adipocytes. Proceedings of the 71st Annual Meeting of the Endocrine Society 1989:267.
63. Vague P, Juhan-Vague I, Aillaud F *et al*. Correlation between blood fibrinolytic activity, plasminogen activator inhibitor level, plasma insulin level, and relative body weight in normal and obese subjects. *Metabolism* 1986;35(3):250–3.
64. Peake PW, O'Grady S, Pussell BA, Charlesworth JA. Detection and quantification of the control proteins of the alternative pathway of complement in 3T3-L1 adipocytes. *Eur J Clin Invest* 1997;27(11):922–7.
65. Lee DK, George SR, O'Dowd B. Unraveling the roles of the apelin system: prospective therapeutic applications in heart failure and obesity. *Trends Pharmacol Sci* 2006;27:190–4.
66. Van Harmelen V, Ariapart P, Hoffstedt J, Lundkvist I, Bringman S, Arner P. Increased adipose angiotensinogen gene expression in human obesity. *Obes Res* 2000;8:337–41.
67. Fukuhara A, Matsuda M, Nishizawa M *et al*. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science* 2005;307:426–30.
68. Bozaoglu K, Bolton K, McMillan J *et al*. Chemerin is a novel adipokine associated with obesity and metabolic syndrome. *Endocrinology* 2007;148:4687–94.
69. Pagliarulo S, Schrauwen P, Roy C *et al*. Reduced adipose tissue triglyceride synthesis and increased muscle fatty acid oxidation in C57L2 knockout mice. *J Endocrinol* 2007;194(2):293–304.
70. Fain JN, Buehrer B, Bahouth SW, Tichansky DS, Madan AK. Comparison of messenger RNA distribution for 60 proteins in fat cells vs the nonfat cells of human omental adipose tissue. *Metabolism* 2008;57(7):1005–15.
71. Skopkova M, Penesova A, Sell H *et al*. Protein array reveals differentially expressed proteins in subcutaneous adipose tissue in obesity. *Obesity* 2007;15:2396–406.
72. Zechner R, Moser R, Newman TC, Fried SK, Breslow JL. Apolipoprotein E gene expression in mouse 3T3-L1 adipocytes and human adipose tissue and its regulation by differentiation and lipid content. *J Biol Chem* 1991;266(16):10583–8.
73. Taleb S, Lacasa D, Bastard JP *et al*. Cathepsin S, a novel biomarker of adiposity: relevance to atherogenesis. *FASEB J* 2005;19(11):1540–2.
74. Bujalska IJ, Kumar S, Stewart PM. Does central obesity reflect «Cushing's disease of the omentum»? *Lancet* 1997;349(9060):1210–3.
75. Cone RD. The central melanocortin system and energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 1999;10(6):211–6.
76. Mizuno TM and Mobbs CV. Hypothalamic agouti-related protein messenger ribonucleic acid is inhibited by leptin and stimulated by fasting. *Endocrinology* 1999;140(2):814–7.
77. Stanley BG, Kyrkouli SE, Lampert S, Leibowitz SF. Neuropeptide Y chronically injected into the hypothalamus: a powerful neurochemical inducer of hyperphagia and obesity. *Peptides* 1986;7(6):1189–92.
78. Weyer C, Funahashi T, Tanaka S *et al*. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(5):1930–5.
79. Chitturi S, Abeygunasekera S, Farrell G *et al*. NASH and insulin resistance: Insulin hypersecretion and specific association with the insulin resistance syndrome. *Hepatology* 2002;35(2):373–9.
80. Hida K, Wada J, Eguchi J *et al*. Visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor: a unique insulin-sensitizing adipocytokine in obesity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005;102:10610–15.
81. Sheng CH, Di J, Jin Y *et al*. Resistin is expressed in human hepatocytes and induces insulin resistance. *Endocrine* 2008;33:135–43.

82. Greenberg AS, Egan JJ, Wek SA, Garty NB, Blanchette-Mackie EJ, Londos C. Perilipin, a major hormonally regulated adipocyte-specific phosphoprotein associated with the periphery of lipid storage droplets. *J Biol Chem* 1991;266:11341–6.
83. Joint World Health Organization/Food and Agriculture Organization Expert Consultation Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series no. 916. WHO: Geneva 2003.
84. Jensen TK, Andersson AM, Jorgensen N i sur. Body mass index in relation to semen quality and reproductive hormones among 1,558 Danish men. *Fertil Steril* 2004;82:863–70.
85. Cicuttini FM, Baker JR, Spector TD. The association of obesity with osteoarthritis of the hand and knee in women: a twin study. *J Rheumatol* 1996;23:1221.
86. Goulding A, Jones IE, Taylor RW, Williams SM, Manning PJ. Bone mineral density and body composition in boys with distal forearm fractures: a dual-energy x-ray absorptiometry study. *J Pediatr* 2001;139(4):509–15.
87. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA* 2005;293:1861–67.
88. Olshansky SJ, Passaro DJ, Hershow R et al. A potential decline in life expectancy in the United States in the 21st century. *N Engl J Med* 2005;352(11):1138–45.
89. Jelčić J, Koršić M, Hrvatsko društvo za debljinu. Hrvatski nacionalni konsenzus o dijagnostici i liječenju debljine. *Liječ Vjesn* 2007;129(3–4):51–3.



Prikaz knjige

Book review

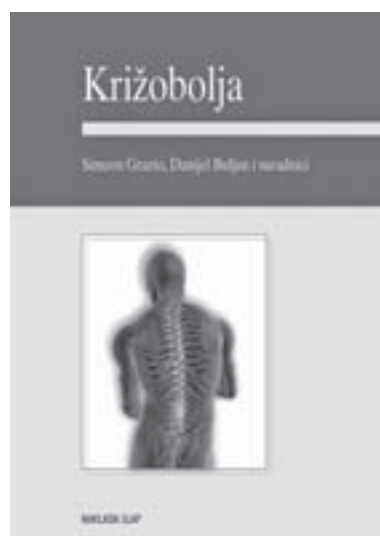
Simeon Grazio i Danijel Buljan: KRIŽOBOLJA, Naklada Slap, 504 stranice, 27 tablica, 112 slika, tvrdi uvez, dvobojni tisak, dimenzije 175 × 245 mm, ISBN 978-953-191-368-3, CIP 680090

Križobolja je i dandanas enigma koja opterećuje i pojedina i zajednicu. Ima visoku pojavnost (prema nekim podacima čak do 80% ljudi uopće tijekom života ima barem jedan napadaj križobolje), često recidivira, a prelazak u kroničnu križobolju povezan je sa značajnom onesposobljenošću. Najčešći je uzrok ograničenja aktivnosti u dobi do 45 godina, pa je velik socijalno-medicinski, a u konačnici i ekonomski problem. Pristup pacijentu s križoboljom posljednjih se dvadesetak godina stubokom promijenio. Od isključivo somatskog stajališta, uključeni su psihološki i socijalni aspekti, a nasuprot stavu da treba ležati, pacijentu se danas preporučuje da mirovanje maksimalno izbjegava i ograniči na najviše 2–3 dana, jer su kliničke studije pokazale da je tako oporavak brži.

Fizijatar-reumatolog prof. dr. sc. Simeon Grazio i psihijatar prof. dr. sc. Danijel Buljan s grupom suradnika prihvatili su se ozbiljnog i odgovornog zadatka pišući knjigu o križobolji. Ozbiljnog i odgovornog zbog niza teškoća u samoj definiciji križobolje, razumijevanju etiopatogeneze, racionalnosti dijagnostičkih postupaka, odabiru načina liječenja i procjene učinka. Zadatak je izuzetno težak i zato što je križobolja bremenita isprepletenim somatskim i psihičkim/psihološkim čimbenicima oko kojih ni danas nemamo potpunog suglasja. Da bi rezultat bio relevantan, traženi su i analizirani podaci temeljeni na dokazima, što uopće nije lak posao jer nisu uvijek dostupni, a i kad jesu, teškoće su u njihovoj nepristranosti i interpretaciji. Unatoč postojanju brojnih i novih dijagnostičkih metoda, u najvećeg broja pacijenata ne možemo sa sigurnošću utvrditi uzrok križobolje, a unatoč novim modelima procjene ishoda ne možemo uvijek egzaktno evaluirati učinke mnogobrojnih terapijskih postupaka (nefarmakoloških, farmakoloških i operacijskih).

Ukupno je 19 autora u ovom opsežnom djelu od 504 stranice (33 poglavlja, 112 slika i 27 tablica) prvi put u nas pregledno obuhvatilo sve relevantne probleme križobolje – epidemiologiju, etiopatogenezu, kliničku sliku, dijagnostiku, liječenje, prevenciju i radnu sposobnost sa somatskog i psihološkog/psihijatrijskog pogleda.

Tom zahtjevnom zadatku donekle su različito odgovorili, pa poglavlja nisu posve ujednačena opsegom u odnosu na značenje svakog pojedinog, ali to u konačnici ne umanjuje



vrijednost knjige, jer su autori pokazali poznavanje problematike o kojoj su pisali i iznjedrili vrijedno edukacijsko-znanstveno štivo. Knjiga je rezultat znanja i iskustva stručnjaka iz različitih područja medicine koji se bave liječenjem pacijenata s križoboljom, a većina autora objavila je više stručnih i znanstvenih radova iz područja kroničnih bolnih poremećaja, uključivo i križobolju. Upravo suradnjom dvojice glavnih autora i urednika, od kojih se jedan bavi somatskim, a drugi psihološkim aspektima križobolje ostvareno je djelo u kojem je, potkrijepljeno znanstvenim činjenicama, kao rijetko kad naglašen biopsihosocijalni model i holistički pristup križobolji.

Knjiga je namijenjena širem krugu čitatelja, stručnjaka koji se bave problematikom križobolje, primarno liječnicima, kao što su fizijatri, reumatolozi, neurolozi, psihijatri, radiolozi, neurokirurzi, kirurzi i ortopedi te liječnici obiteljske medicine, ali će biti korisno štivo i za širok spektar drugih stručnjaka, kao što su fizioterapeuti, radni terapeuti, medicinske sestre i dr. U knjizi su ponuđeni i brojni praktični savjeti, koji će pomoći kliničarima u svakodnevnom radu s pacijentima koji imaju križobolju, ali može poslužiti i kao polazište za istraživanja.

Vjerujem da će ova knjiga, kao referentno štivo u području križobolje, naći put do svih onih koji skrbe za pacijente s križoboljom.

Prof. dr. sc. Božidar Ćurković