

Pasti pri nepremišljenem predpisovanju agonistov receptorja GLP-1 za zdravljenje debelosti

Monika Brovč, Tatja Kostnapfel, Mojca Gabrijelčič, Aleš Korošec, Milena Blaž Kovač, Anže Vasle, Mia Majerr, Nada Rotovnik Kozjek

Uvod

Debelost je motnja prehranjenosti, ki v današnjem svetu predstavlja enega največjih javnozdravstvenih problemov in narašča s starostjo (1). Po projekcijah Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) bo do leta 2030 vsak šesti prebivalec star 60 let ali več, kar predstavlja 1,4 milijarde ljudi. Ob staranju populacije se je zato treba osredotočiti na »zdravo staranje« in ohranjanje funkcionalnosti s spodbujanjem zdravega življenjskega sloga. Slednji vključuje ustrezno prehrano in telesno dejavnost ter ustrezno higieno spanja in lahko učinkovito pripomore k zmanjšanju debelosti (2–4). Debelost je povezana s številnimi zdravstvenimi težavami, ki predstavljajo veliko zdravstveno breme družbe in imajo različne finančne posledice; zaradi zdravljenja bolezni, povezanih z debelostjo, so do 30 % višji stroški zdravljenja kot pri tistih brez; veliki so tudi posredni stroški zaradi izgubljenega zaslužka zaradi prezgodnje umrljivosti in zmanjšanih delovnih zmognosti. Samo debelost naj bi bila odgovorna za kar 8 % zdravstvenih stroškov v državah članicah EU v letu 2014 (1).

SZO opredeljuje debelost kot kronično bolezen, ki predstavlja enega največjih globalnih zdravstvenih problemov odraslih in otrok. Nezdravljena bolezen napreduje in povzroča številne zdravstvene zaplete ter razvoj drugih kroničnih bolezni (5). V današnjem svetu je v zadnjih letih prisoten velik porast debelosti, starostno standardizirana prevalenca debelosti se je globalno od leta 1975 do 2014 povečala s 3,2 % na 10,8 % pri moških in s 6,4 % na 14,9 % pri ženskah (6). Podobno je tudi v Sloveniji prevalenca debelosti porasla s 17,1 % v letu 2008 na 19,5 % v letu 2020 (7).

Zdravljenje debelosti

Glede na strokovna priporočila za zdravljenje debelosti je pri zdravljenju ključnega pomena sprememba življenjskega sloga in celostni multidisciplinarni pristop. Slednji je odvisen od diagnoze, stopnje debelosti in pridruženih kliničnih zapletov. Zdravljenje temelji na izhodiščih klinične prehrane in principih obravnave kroničnih bolezni. Vključuje spremembo prehranskih in gibalnih navad, pri čemer je pomemben tudi psihološki vidik, ter šele nato zdravila ali kirurško zdravljenje (8).

Ta pristop se zadnja leta strokovno nadgrajuje, ker je uporaba indeksa telesne mase (ITM) kot merila za diagnostiko debelosti na individualni ravni neprimerna, saj je bila načrtovana za spremljanje prehranskega statusa na populacijski ravni. Obenem imajo posamezniki poleg debelosti pogosto prisotne tudi druge motnje prehranjenosti in s prehranjenostjo povezane motnje. Zato je treba populacijski pristop k obvladovanju debelosti individualizirati in v klinično prakso pri ogroženih populacijah uvesti meritve sestave telesa, personalizirano prehransko obravnavo in upoštevati vzroke kopičenja maščobne mase. Ukrepi naj bodo usmerjeni v prvi vrsti v vzdrževanje oz. čim manjšo izgubo puste telesne mase in bolniku primerno znižanje obstoječe maščobne mase do mere, ki jo bo lahko dolgoročno vzdrževal (8, 9).

Problem izgube mišične mase pri zdravljenju

Pri uravnavanju telesne mase je poleg individualnih dejavnikov treba upoštevati tudi hitrost izgube posameznih komponent telesne mase. Izguba puste telesne mase, ki jo lahko opredelimo s FFM (angl. fat free mass, nemaščobna masa), je bistveno večja pri hitri in veliki izgubi telesne mase (zelo nizkoenergijske diete) in pri bariatrični kirurgiji, pa tudi pri uporabi zdravil tipa GLP-1RA (angl. glucagon-like peptide-1 receptor agonists). SZO pripravlja smernice za obvladovanje debelosti, ki bodo vključevale tudi priporočila za uporabo GLP-1RA in sorodnih zdravil, ki so trenutno v preizkušanju. Smernice bodo po dosedanjih informacijah vsebovale jasno določene kriterije za predpisovanje zdravil za uravnavanje telesne mase, diagnostika in odločitev za predpis pa bo izključno v rokah zdravnika. Strokovno utemeljena odločitev za uporabo zdravil za zdravljenje debelosti je ključna, saj raziskave kažejo, da lahko pri uporabi GLP-1 RA izguba mišične mase znaša 25–39 % v obdobju 36–72 tednov, kar predstavlja hudo izgubo za posameznika. To predstavlja količino mišic, ki jo izgubimo v 40 letih zaradi staranja (10–13).

Še posebej je tako velika izguba puste mase problem v luči ponovnega pridobivanja telesne mase – po zaključenem postopku zmanjševanja telesne mase se namreč velik del povrne že po enem letu, večina bolnikov pa jo po petih letih ponovno pridobi, in to predvsem v obliki maščevja (jo-jo učinek) (10, 11). Mišično maso pridobivamo namreč samo z usmerjeno vadbo proti uporabi v povezavi z ustrežno prehrano. Izguba mišične mase predstavlja ključni razlog za manjšo porabo energije v bazalnem metabolizmu, saj vsak izgubljeni kilogram mišične mase zmanjša porabo energije v mirovanju za približno 13 kcal/dan – v primerjavi s porabo na kilogram maščobne mase, ki znaša približno 4 kcal/dan. Ohranjanje puste telesne mase je med zniževanjem telesne mase izjemno pomembno, ker imajo mišice in notranji organi višjo stopnjo presnove kot enaka masa maščobe, zato vzdrževanje puste telesne mase omogoča boljšo presnovo in lažji nadzor nad količino maščevja ter končno vzdrževanje ciljne telesne mase po zaključeni načrtni izgubi telesne mase (14). Največjo mišično maso v splošnem ljudje dosežejo do 30. leta, jo nato večinoma vzdržujejo skozi 40. leta, potem pa začne postopoma upadati. Upad s staranjem postopoma vodi v presnovno krhkost, saj se zmanjšuje presnovna rezerva posameznika in njegova sposobnost, da se odzove na presnovne stresorje v obliki bolezni in poškodb. Mišice imajo namreč ključno vlogo v homeostazi glukoze, delovanju imunskega sistema in predstavljajo rezervoar glutamina, ki postane esencialna aminokislina v stanjih presnovnega stresa. Zato je predvsem po 65. letu pomemben zadosten energijski vnos, vnos beljakovin in izvajanje vaj proti uporabi vsaj 2-krat na teden za ohranjanje mišične mase in moči (9).

Poleg tega izguba mišične mase predvsem pri starejših tudi poveča tveganje za padce, zlome in omejitve pri vsakdanjih aktivnostih. Ob tem je treba paziti in preprečevati pojav sarkopenije. To je mišična bolezen, pri kateri je glavni dejavnik nizka mišična moč, diagnoza pa je potrjena z nizko mišično maso in kakovostjo mišic (15). Glede na raziskave je povezana s precej višjo stopnjo smrtnosti (16). Posebej problematičen je pojav sarkopenične debelosti, pri kateri sta mišična moč in funkcija slabi, prisotna pa je velika količina maščobnega tkiva. Slednja se lahko pojavi ob večkratnih poskusih izgubljanja telesne mase, brez hkratnega ohranjanja mišične mase. Tudi ob prenehanju jemanja agonistov receptorja GLP-1RA lahko potencialno pride do tega pojava, zaradi česar tako poudarjamo, da je treba pri njihovi uporabi ohranjati ustrežno mišično maso (17, 18). Prav tako je raziskava *SUMMIT CMR Substudy* prikazala, da se poleg izgube parakardialnega maščevja ob uporabi tirzepatida zmanjša tudi mišična masa levega ventrikla. Dolgoročni učinki tega še niso raziskani (19).

Delovanje agonistov receptorja GLP-1 (inkretinskih mimetikov)

Izmed zdravil iz skupine GLP-1RA je v javnosti najbolj prepoznaven semaglutid, ki je v Sloveniji na voljo kot Ozempic ali Rybelsus. Poleg tega je na voljo še liraglutid – Victoza, Saxenda (v tem trenutku ni dobavljiva) in Xultophy, ter dulaglutid (Trulicity). V januarju 2025 je na slovenski trg prišlo tudi zdravilo z učinkovino tirzepatid (poleg GLP-1RA tudi agonist receptorjev želodčnega inhibitornega polipeptida – GIP). Gre za zdravilo Mounjaro, ki je trenutno edino z odobreno indikacijo za obvladovanje telesne mase z ITM nad 30 ali nad 27 s pridruženimi boleznimi (13). Zdravila GLP-1RA so v zadnjih letih pridobila veliko pozornosti kot učinkovita za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 in debelosti (17).

Zdravilo Ozempic je v Sloveniji odobreno samo za zdravljenje odraslih z neurejeno sladkorno boleznijo tipa 2 kot dodatek k dieti in telesni vadbi. Zdravilo z enako učinkovino (Wegovy), ki je sicer indicirano za zdravljenje debelosti, pri kateri je ITM večji od 30, oz. 27 s pridruženimi boleznimi, pa v Sloveniji ni dostopno. Številni pacienti se tako zatekajo k GLP-1RA kot bližnjici pri načrtni izgubi telesne mase. V nekaterih študijah se je izkazalo, da imajo GLP-1RA ugodne učinke pri preprečevanju srčno-žilnih dogodkov, vendar je ob tem pomembno opozoriti tudi na potencialne neželene učinke, kot je izguba mišične mase (12).

Semaglutid deluje kot selektivni agonist receptorja GLP-1, ki je sicer tarča naravnega GLP-1. Slednji učinkuje na regulacijo glukoze in apetita, hitrost praznjenja želodca ter na srčno-žilni sistem. Ob visoki koncentraciji glukoze v krvi spodbuja izločanje insulina ter zmanjšuje izločanje glukagona. Ob nizki koncentraciji zmanjšuje izločanje insulina, ne pa tudi glukagona. Znižanje telesne mase gre na račun zmanjšane apetita in zakasnjene praznjenja želodca ter upočasnjene peristaltike, kar pripomore k občutku sitosti in posledično znižanju energijskega vnosa (20). Glede na klinične raziskave STEP 1-3 se je telesna masa preiskovancev po 68 tednih zdravljenja zmanjšala za povprečno 9,6 do 16,0 % od izhodiščne (13). Zaradi zmanjševanja apetita in posledično telesne mase je zdravilo postalo izjemno priljubljena metoda zdravljenja debelosti po vsem svetu in je tudi v Sloveniji v izjemnem porastu, tako zaradi povečanega nekritičnega predpisovanja kot možnosti pridobitve zdravila na črnem trgu. Zaradi povečanega predpisovanja semaglutida za debelost je paradoksalno zmanjšana dostopnost zdravila za bolnike, za katere je zdravilo indicirano (21). Farmacevtske družbe sicer že preučujejo uporabo zdravila bimagrumab, z namenom omejevanja izgube mišične mase pri pacientih brez sladkorne bolezni z debelostjo. Bimagrumab je monoklonsko protitelo, ki se veže na receptor za aktivin tipa II in s tem preprečuje delovanje ligandov, ki negativno uravnavajo rast skeletnih mišic. Trenutno je v drugi fazi kliničnih preizkušanj (22).

Kontraindikacije za jemanje semaglutida so preobčutljivost na učinkovino ali pomožne snovi, huda ledvična odpoved, nosečnost in anamneza pankreatitisa. Semaglutid je kontraindiciran tudi pri pacientih z osebno ali družinsko anamnezo medularnega karcinoma ščitnice ali pri pacientih s sindromom multiple endokrine neoplazije tipa 2 (MEN 2). Ne sme se uporabljati pri bolnikih s sladkorno boleznijo tipa 1 ali za zdravljenje diabetične ketoacidoze. Ob jemanju tega zdravila je treba opozoriti tudi športnike, da vsebuje učinkovino, ki lahko povzroči pozitiven doping test.

Najpogostejši neželeni učinki so prebavne motnje, driska in bruhanje, slabost, omotica, huda utrujenost, zapleti diabetične retinopatije, občasno tudi akutni pankreatitis (21, 23, 24).

Predpisovanje zdravila Ozempic v Sloveniji

Od leta 2019 je opaziti porast porabe zdravila Ozempic, tako na zeleni kot na beli recept.

V letu 2023 je bilo izdanih skupaj 106.776 škatlic zdravila Ozempic, od tega 91.349 na zeleni recept in 15.427 škatlic na beli recept (22).

Graf 1: Trend predpisovanja zdravila Ozempic, predpisanega na zelene in bele recepte od leta 2019 do leta 2023 v številu škatlic

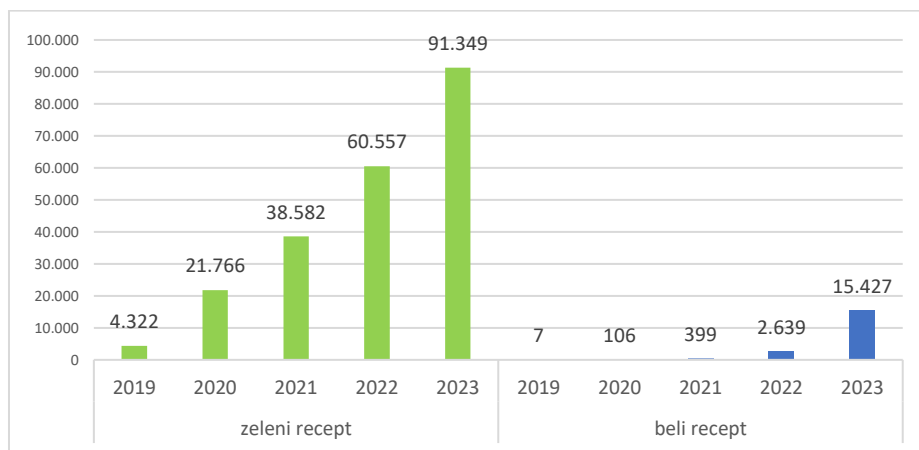


Tabela 1: Število vseh in novih pacientov, ki so v lekarnah prejeli zdravilo Ozempic, po vrsti recepta, od leta 2019 do leta 2023

| Zdravilo | Vrsta Rp | 2019 | | 2020 | | 2021 | | 2022 | | 2023 | |
|----------|----------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|--------------|-------|
| | | Vsi pacienti | Novi | Vsi pacienti | Novi | Vsi pacienti | Novi | Vsi pacienti | Novi | Vsi pacienti | Novi |
| Ozempic | zeleni | 1.000 | 1.000 | 2.465 | 1.589 | 4.176 | 2.066 | 6.227 | 2.497 | 9.373 | 3.684 |
| | beli | 1 | 1 | 13 | 12 | 59 | 46 | 281 | 230 | 1.516 | 1.258 |

Največ zelenih receptov v letu 2023 je bilo predpisano osebam, starim od 55 do 74 let. Medtem je bilo največ belih receptov predpisano mlajšim, in sicer v starostih od 35 do 64 let. Deleži oseb v starostnih skupinah od 15 do 39 let so znašali skoraj polovico vseh (nad 40 %).

Tabela 2: Število oseb, katerim je bilo v letu izdano zdravilo Ozempic na recept, po spolu in starosti, od leta 2021 do leta 2023

| Starost | 2021 | | | 2022 | | | 2023 | | |
|---------|-------|--------|--------|-------|--------|--------|-------|--------|--------|
| | Moški | Ženske | SKUPAJ | Moški | Ženske | SKUPAJ | Moški | Ženske | SKUPAJ |
| 0-4 | | | | 1 | | 1 | | | |
| 15-19 | 1 | 1 | 2 | | | | 8 | 4 | 12 |
| 20-24 | 2 | 6 | 8 | 6 | 11 | 17 | 15 | 33 | 48 |
| 25-29 | 4 | 7 | 11 | 12 | 12 | 24 | 27 | 58 | 85 |
| 30-34 | 6 | 23 | 29 | 24 | 41 | 65 | 46 | 135 | 181 |
| 35-39 | 40 | 28 | 68 | 78 | 80 | 158 | 135 | 210 | 345 |
| 40-44 | 91 | 72 | 163 | 137 | 138 | 275 | 246 | 366 | 612 |
| 45-49 | 161 | 128 | 289 | 230 | 230 | 460 | 406 | 509 | 915 |
| 50-54 | 238 | 158 | 396 | 336 | 259 | 595 | 561 | 542 | 1.103 |
| 55-59 | 355 | 244 | 599 | 529 | 416 | 945 | 760 | 710 | 1.470 |
| 60-64 | 450 | 325 | 775 | 627 | 475 | 1.102 | 946 | 759 | 1.705 |
| 65-69 | 480 | 377 | 857 | 697 | 540 | 1.237 | 958 | 791 | 1.749 |
| 70-74 | 309 | 297 | 606 | 451 | 444 | 895 | 686 | 677 | 1.363 |

| | | | | | | | | | |
|---------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|--------------|---------------|
| 75–79 | 108 | 154 | 262 | 178 | 254 | 432 | 311 | 375 | 686 |
| 80–84 | 45 | 73 | 118 | 85 | 114 | 199 | 109 | 175 | 284 |
| 85+ | 17 | 26 | 43 | 24 | 43 | 67 | 32 | 70 | 102 |
| SKUPAJ | 2.307 | 1.919 | 4.226 | 3.415 | 3.057 | 6.472 | 5.246 | 5.414 | 10.660 |

Tabela 3: Število na recept izdanih pakiranj/peresnikov zdravila Ozempic, po specialnosti zdravnika, od leta 2021 do leta 2023

| Specialnost zdravnika | 2021 | 2022 | 2023 |
|--|--------|--------|--------|
| interna medicina | 19.839 | 28.442 | 40.372 |
| družinska medicina | 7.255 | 14.460 | 32.424 |
| splošna medicina | 6.918 | 11.208 | 14.227 |
| zdravnik brez formalnih podiplomskih znanj | 4.010 | 6.161 | 9.105 |
| medicina dela, prometa in športa | 507 | 1.060 | 1.447 |
| dermatovenerologija | 46 | 542 | 988 |
| urgentna medicina | 16 | 42 | 873 |
| pnevmologija | 90 | 180 | 594 |
| pediatrija | 60 | 143 | 285 |
| zobozdravnik brez formalnih podiplomskih znanj | 10 | 78 | 376 |
| kardiologija in vaskularna medicina | / | 48 | 391 |
| ginekologija in porodništvo | 10 | 49 | 341 |
| fizikalna in rehabilitacijska medicina | 16 | 125 | 246 |
| anesteziologija, reanimatologija in perioperativna intenzivna medicina | 1 | 41 | 249 |
| plastična, rekonstrukcijska in estetska kirurgija | / | 11 | 257 |
| splošna kirurgija | / | 38 | 223 |
| psihiatrija | 7 | 46 | 204 |
| ostale specialnosti | 179 | 346 | 1.883 |

Vloga zdravnika pri ozaveščanju pacientov

Zdravniki in zdravstveni delavci se pogosto srečujejo s prošnjami ali zahtevami pacientov za predpis semaglutida za načrtno izgubo telesne mase, zato je treba resnično zelo skrbno pretehtati vse indikacije ter morebitne neželene posledice. Paciente je pred jemanjem zdravil treba usmeriti v preventivne programe za uravnoteženo prehranjevanje, ustrezno telesno vadbo in ritem spanja v okviru 24-urnega gibalnega cikla ter jih opozarjati na možnost izgube mišične mase ob neustrezni uporabi zdravil GLP-1RA. Ob jemanju mora zdravstveno osebje nujno ustrezno spremljati pacientovo izgubo telesne mase, pri čemer imajo zdravniki ključno vlogo. Ustrezno spremljanje pacienta, ki prejema GLP-1RA, torej smiselno vključuje:

- **Redne meritve sestave telesa:** V klinični praksi je zlati standard za oceno maščobne mase dvoenergijska rentgenska absorpciometrija (angl. dual-energy X-ray absorptiometry – DXA). Meritve z bioimpedančno metodo (BIA) so osnovane na algoritmu in so pri debelosti nezanesljive. Še večji problem je meritev puste telesne mase (za oceno mišične mase), kajti v klinični praksi se pri bioimpedančni meritvi srečujemo z enakimi problemi kot pri oceni maščobne mase. Vsako meritev sestave telesa je treba oceniti na podlagi kliničnega stanja pacienta in laboratorijskih izvidov. Meritve sestave telesa predstavljajo zdravstveni podatek in jih v klinični praksi lahko interpretira le zdravnik (9, 25).
- **Priporočila za redno telesno dejavnost:** Prilagojena naj bodo posamezniku in naj nujno vključujejo vsaj 2-krat tedensko izvajanje vaj proti uporabi oz. vaj za moč z elastičnimi trakovi ali z utežmi. V eni izmed študij se je namreč izkazalo, da so v 10 tednih posamezniki, ki so izvajali vaje za moč 2-krat tedensko, pridobili 4-krat več mišične mase kot tisti, ki so jih izvajali 1-krat tedensko (26). Tudi sistematični pregled literature je pokazal, da vadba med zmanjševanjem telesne mase ugodno vpliva na ohranjanje mišične mase (27).

- **Priporočila za ustrezen vnos beljakovin:** Pacientom se svetuje zadosten vnos beljakovin, saj je nujen za obnovo in rast mišične mase, glede na individualne potrebe. Po priporočilih Evropskega združenja za klinično prehrano (ESPEN) naj bi starejši odrasli zaužili vsaj 1,0–1,2 g beljakovin na kilogram telesne mase, mlajši pa 0,8 g/kg (28). Pri bolnikih so te potrebe lahko še višje. Pri vseh se potrebe po beljakovinah pri rednem ukvarjanju s telesno dejavnostjo (načrtovano vadbo) povečajo. Ocenjuje se, da je uživanje treh obrokov na dan, od katerih vsak vsebuje približno 25–30 g visokokakovostnih beljakovin, optimalno za spodbujanje 24-urne sinteze mišičnih beljakovin pri zdravih odraslih (29).
- **Vedenjsko podpora:** Oцени motiviranost za spremembo in pomaga pri krepitvi samopodobe in spreminjanju vedenja z uporabo vedenjsko-kognitivnih tehnik ter čuječnosti (8).
- **Ureditev spanja in umirjanje stresa:** Neustrezen ritem spanja in budnosti, prenizko število ur spanja ter slaba kakovost spanja so po raziskavah povezani s povečano verjetnostjo za pojav debelosti, zato je smiselno upoštevati priporočila za spanje (30).
- **Sodelovanje s kliničnim dietetikom:** Slednji lahko svetuje pri optimizaciji obrokov in pri zagotavljanju uravnotežene prehrane, ki bo zagotovila zadosten beljakovinski vnos ter vnos drugih esencialnih hranil (11).
- **Ocenjevanje kazalnikov sarkopenije:** Pri spremljanju izgube telesne mase, predvsem pri tistih, ki ob uvedbi zdravil izgubijo velik delež, bi bilo smiselno spremljati tudi stanje mišic za preprečevanje pojava sarkopenije, kar vključuje presejanje z vprašalnikom SARC-F in nato oceno mišične moči (moč stiska roke, vstajanje s stola v 15 sekundah), meritev sestave telesa (denzitometrija), kakovost mišic (fazni kot, UZ) ter ugotavljanje telesne zmogljivosti (npr. test hoje ...) (9, 25).
- **Individualiziran pristop:** Celostna obravnava debelosti zahteva individualiziran pristop, pri čemer zdravniki hkrati z opolnomočenjem pacientov pred uvedbo tega zdravila ocenijo tveganja in koristi uporabe ter na podlagi tega izberejo najustreznejšo terapijo (8).

Ob jemanju zdravil za zdravljenje debelosti je treba nameniti posebno pozornost ohranjanju mišične mase z ustrežno prehrano in načrtovano vadbo. To je težko, kajti ravno ta dva dejavnika življenjskega sloga sta ključna patogenetska dejavnika debelosti.

Omeniti velja še hitro rast farmacevtske industrije na tem področju, predvsem družb Novo Nordisk in Ely Lilly. Po nekaterih finančnih ocenah je lanskoletni dobiček družbe Novo Nordisk iz prvih treh mesecev, ki je bil za tretjino večji kot v letu 2023, pripisljiv ravno prodaji GLP-1RA (31). Ti dve družbi se sicer borita za delež na svetovnem trgu, ki je leta 2024 presegel 50 milijard dolarjev in bo do leta 2031 verjetno dosegel 200 milijard (32). Poleg tega večino trenutnih raziskav s tega področja financira farmacevtska industrija, kar nakazuje potrebo po več neodvisnih akademskih kliničnih študijah za spremljanje zgoraj omenjenih neželenih učinkov.

V Združenem kraljestvu strokovnjaki ministrstva za zdravje tudi poročajo o preliminarnih izračunih, da bi predpisovanje zdravil za zdravljenje debelosti vsem, ki živijo z debelostjo, povsem ohromilo njihovo zdravstveno blagajno, saj bi stroški narasli do te mere, da ne bi bilo možno izvajati drugih zdravstvenih programov. Zato je pri predpisovanju zdravil za zdravljenje debelosti resnično potrebno dobro poznavanje njihovih farmakoloških lastnosti in vplivov na telo ter jasne in preiščljene indikacije za predpis zdravila, ki jih lahko določi le zdravnik, obvezno v kombinaciji s celovitimi preventivnimi programi za zdrav življenjski slog. Brez celovitega vodenja obravnave in zdravljenja debelosti z zdravili, kjer je to indicirano, zdravnik tvega strokovno napako.

Viri

- (1) World Health Organization. Regional Office for Europe. (2022). WHO European Regional Obesity Report 2022. Dostopno na: <https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/353747/9789289057738-eng.pdf>.
- (2) WHO (2024) Ageing and health. World Health Organization. Dostopno na spletni strani [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health#:~:text=By%202030%2C%201%20in%206,will%20double%20\(2.1%20billion\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health#:~:text=By%202030%2C%201%20in%206,will%20double%20(2.1%20billion))
- (3) Keramat, S. A., Alam, K., Basri, R., Siddika, F., Siddiqui, Z. H., Okyere, J., Seidu, A. A., & Ahinkorah, B. O. (2023). Sleep duration, sleep quality and the risk of being obese: Evidence from the Australian panel survey. *Sleep medicine*, 109, 56–64. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.06.012>
- (4) Beccuti, G., & Pannain, S. (2011). Sleep and obesity. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*, 14(4), 402–412. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e3283479109>
- (5) WHO (2024). Obesity and Overweight. Dostopno na: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- (6) NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC) (2016). Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19·2 million participants. *Lancet* (London, England), 387(10026), 1377–1396. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)30054-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30054-X).
- (7) Nacionalni inštitut za javno zdravje. (2023). Zdravstveni statistični letopis Slovenije 2022. Dostopno [30.1.2025] na spletni strani https://nijz.si/wp-content/uploads/2024/03/3.2_Cezmerna_hranjenost_in_debelost_2022-Z.pdf
- (8) Janež, A., et al. (2022). Strokovna priporočila za zdravljenje debelosti z zdravili. Slovensko osteološko društvo.
- (9) Prado, C. M., Phillips, S. M., Gonzalez, M. C., & Heymsfield, S. B. (2024). Muscle matters: the effects of medically induced weight loss on skeletal muscle. *The lancet. Diabetes & endocrinology*, 12(11), 785–787. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(24\)00272-9](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(24)00272-9).
- (10) Tinsley, G. M., & Heymsfield, S. B. (2024). Fundamental Body Composition Principles Provide Context for Fat-Free and Skeletal Muscle Loss With GLP-1 RA Treatments. *Journal of the Endocrine Society*, 8(11), bvae164. <https://doi.org/10.1210/ijendo/bvae164>.
- (11) Prado, C. M., Landi, F., Chew, S. T. H., Atherton, P. J., Molinger, J., Ruck, T., & Gonzalez, M. C. (2022). Advances in muscle health and nutrition: A toolkit for healthcare professionals. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland), 41(10), 2244–2263. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.07.041>.
- (12) Beavers, K. M., Cortes, T. M., Foy, C. M., Dinkla, L., Reyes San Martin, F., Ard, J. D., Serra, M. C., & Beavers, D. P. (2025). GLP1Ra-based therapies and DXA-acquired musculoskeletal health outcomes: a focused meta-analysis of placebo-controlled trials. *Obesity* (Silver Spring, Md.), 33(2), 225–237. <https://doi.org/10.1002/oby.24172>.
- (13) Bergmann NC, Davies MJ, Lingvay I, Knop FK. Semaglutide for the treatment of overweight and obesity: A review. *Diabetes Obes Metab*. 2023 Jan;25(1):18-35. doi: 10.1111/dom.14863. Epub 2022 Oct 18. PMID: 36254579; PMCID: PMC10092086.
- (14) Neeland, I. J., Linge, J., & Birkenfeld, A. L. (2024). Changes in lean body mass with glucagon-like peptide-1-based therapies and mitigation strategies. *Diabetes, obesity & metabolism*, 26 Suppl 4, 16–27. <https://doi.org/10.1111/dom.15728>.
- (15) Cruz-Jentoft, A. J., Bahat, G., Bauer, J., Boirie, Y., Bruyère, O., Cederholm, T., Cooper, C., Landi, F., Rolland, Y., Sayer, A. A., Schneider, S. M., Sieber, C. C., Topinkova, E., Vandewoude, M., Visser, M., Zamboni, M., & Writing Group for the European Working Group on Sarcopenia in Older People 2 (EWGSOP2), and the Extended Group for EWGSOP2 (2019). Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age and ageing*, 48(1), 16–31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>.
- (16) Xu, J., Wan, C. S., Ktoris, K., Reijnierse, E. M., & Maier, A. B. (2022). Sarcopenia Is Associated with Mortality in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Gerontology*, 68(4), 361–376. <https://doi.org/10.1159/000517099>.
- (17) Lucas, E. J. (2024, October 16). Unseen cost of weight loss and aging: Tackling sarcopenia. [Medscape]. Dostopno na [https://www.medscape.com/viewarticle/unseen-cost-weight-loss-and-aging-tackling-sarcopenia-2024a1000inn].
- (18) Lucas, E. J. (2024). Retaining lean body mass while taking weight loss drugs. [Medscape]. Dostopno na [https://www.medscape.com/viewarticle/999835#vp_2].
- (19) Kramer, C. M., Borlaug, B. A., Zile M, M. R., Ruff, D., DiMaria, J. M., Menon, V., Ou, Y., Zarante, A. M., Hurt, K. C., Murakami, M., Packer, M., & SUMMIT Trial Study Group (2024). Tirzepatide Reduces LV Mass and Paracardiac Adipose Tissue in Obesity-Related Heart Failure: SUMMIT CMR Substudy. *Journal of the American College of Cardiology*, S0735-1097(24)10414-7. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.11.001>.
- (20) Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke. (2024). Centralna baza zdravil 2. Dostopno 30.1.2025, na spletni strani [http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/Search/\$searchForm?SearchView]
- (21) Kostnapfel, T., Albrecht, T. (2024). Poraba zdravil, predpisanih na recept v Sloveniji v letu 2023. Nacionalni inštitut za javno zdravje.
- (22) Rooks, D., Petricoul, O., Praestgaard, J., Bartlett, M., Laurent, D., & Roubenoff, R. (2020). Safety and pharmacokinetics of bimagrumab in healthy older and obese adults with body composition changes in the older cohort. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 11(6), 1525–1534. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12639>.
- (23) Dungan, K., DeSantis. (2025). A. Glucagon-like peptide 1-based therapies for the treatment of type 2 diabetes mellitus. UpToDate. Dostopno na: <https://www.uptodate.com/contents/glucagon-like-peptide-1-based-therapies-for-the-treatment-of-type-2-diabetes-mellitus#H2880506523>.
- (24) Javna agencija za zdravila in medicinske pripomočke. (2024). Povzetek glavnih značilnosti zdravila Ozempic. Pridobljeno s spletne strani: <http://www.cbz.si/cbz/bazazdr2.nsf/o/1B052C2A4C44421DC12583450005B0E5>.
- (25) Bauer, J., Morley, J. E., Schols, A. M. W. J., Ferrucci, L., Cruz-Jentoft, A. J., Dent, E., Baracos, V. E., Crawford, J. A., Doehner, W., Heymsfield, S. B., Jatoi, A., Kalantar-Zadeh, K., Lainscak, M., Landi, F., Laviano, A., Mancuso, M., Muscaritoli, M., Prado, C. M., Strasser, F., von Haehling, S., ... Anker, S. D. (2019). Sarcopenia: A Time for Action. An SCWD Position Paper. *Journal of cachexia, sarcopenia and muscle*, 10(5), 956–961. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12483>.

- (26) Westcott, W. L., Winett, R. A., Annesi, J. J., Wojcik, J. R., Anderson, E. S., & Madden, P. J. (2009). Prescribing physical activity: applying the ACSM protocols for exercise type, intensity, and duration across 3 training frequencies. *The Physician and sportsmedicine*, 37(2), 51–58. <https://doi.org/10.3810/psm.2009.06.1709>.
- (27) Chaston, T. B., Dixon, J. B., & O'Brien, P. E. (2007). Changes in fat-free mass during significant weight loss: a systematic review. *International journal of obesity* (2005), 31(5), 743–750. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803483>.
- (28) Deutz, N. E., Bauer, J. M., Barazzoni, R., Biolo, G., Boirie, Y., Bony-Westphal, A., Cederholm, T., Cruz-Jentoft, A., Krznarić, Z., Nair, K. S., Singer, P., Teta, D., Tipton, K., & Calder, P. C. (2014). Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clinical nutrition* (Edinburgh, Scotland), 33(6), 929–936. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2014.04.007>.
- (29) Lonnie, M., Hooker, E., Brunstrom, J. M., Corfe, B. M., Green, M. A., Watson, A. W., Williams, E. A., Stevenson, E. J., Penson, S., & Johnstone, A. M. (2018). Protein for Life: Review of Optimal Protein Intake, Sustainable Dietary Sources and the Effect on Appetite in Ageing Adults. *Nutrients*, 10(3), 360. <https://doi.org/10.3390/nu10030360>.
- (30) NIJZ. (2020). 10 priporočil za zdravo spanje odraslih. Dostopno na: <https://nijz.si/publikacije/10-priporocil-za-zdravo-spanje-odraslih/>
- (31) Blaž Kovač, M. Družinska medicina. Svab I, Klemenc Ketiš Z (ur.), *Debelost* (str. 132–145). Univerza v Mariboru, Univerzitetna založba (2024).
- (32) Forbes Slovenija. (2024). Ogromna rast dobička proizvajalca zdravila proti debelosti. Dostopno na: <https://forbes.n1info.si/posel/ogromna-rast-dobicka-proizvajalca-zdravila-proti-debelosti/>.
- (33) Andersen, K. (2025). Novo Nordisk: New GLP-1 Drug Shows Leading Weight Loss in Small Trial. Dostopno na: <https://www.morningstar.co.uk/uk/news/259716/novo-nordisk-new-glp-1-drug-shows-leading-weight-loss-in-small-trial.aspx>.

Monika Brovč, dr. med., Nacionalni inštitut za javno zdravje, monika.brovca@nijz.si

Doc. dr. Tatja Kostnapfel, mag. farm., Nacionalni inštitut za javno zdravje, tatja.kostnapfel@nijz.si

Prim. doc. dr. Mojca Gabrijelčič, dr. med., spec., Nacionalni inštitut za javno zdravje, mojca.gabrijelcic@nijz.si

Aleš Korošec, univ. dipl. mikrobiol., Nacionalni inštitut za javno zdravje, ales.korosec@nijz.si

Doc. dr. Milena Blaž Kovač, dr. med., spec., ZD Ljubljana, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, leni.blaz@gmail.com

Asist. Anže Vasle, mag. farm., Onkološki inštitut Ljubljana, avasle@onko-i.si

Asist. Mia Majerr, mag. dietet., Onkološki inštitut Ljubljana, mmajerr@onko-i.si

Izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., spec., Onkološki inštitut Ljubljana, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani, nkozjek@onko-i.si