

Pregledni članek / Review article

NOVEJŠE MOŽNOSTI ZDRAVLJENJA DEBELOSTI

NOVEL POSSIBILITIES FOR THE TREATMENT OF OBESITY

U. Sever¹, P. Kotnik^{1,2}

(1) *Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni, Pediatrična klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

(2) *Katedra za pediatrijo, Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

IZVLEČEK

Zdrava prehrana, redna in primerna telesna dejavnost ter vedenjsko-kognitivno zdravljenje so osnovni ukrepi za zdravljenje debelosti, ki pa so žal relativno neučinkoviti. Zdravila, ki delujejo na apetit, prebavo ali presnovo hranil, imajo prav tako relativno omejen učinek na znižanje telesne teže in nesprijemljive neželene učinke, da bi jih redno uporabljali za zdravljenje otrok in mladostnikov. Kirurški in nekirurški bariatrični posegi so učinkovit način zdravljenja izrazito debelih mladostnikov po zaključeni rasti in pubertetnem razvoju. Pomembno načelo sodobne obravnave debelosti je usklajeno delovanje multidisciplinarnega tima, ki ga sestavljajo pediater, kirurg, psiholog, nutricionist, kineziolog in osebje, ki izvaja zdravstveno nego.

Ključne besede: debelost, apetit, prebava, presnova, zdravila, bariatrični poseg.

ABSTRACT

A healthy diet, regular and appropriate physical activity and behavioural therapy are the cornerstones of obesity management. These measures are, however, relatively ineffective, as are medications affecting the appetite, digestion or metabolism. In addition, medications have unacceptable side effects, hence they are not regularly used in children and adolescents. Surgical and non-surgical bariatric procedures are an effective option for the treatment of marked obesity in adolescents when growth and pubertal development are completed. A coordinated multidisciplinary team, which includes a paediatrician, surgeon, psychologist, nutritionist, kinesiologist and a healthcare team, is essential in the contemporary management of obesity.

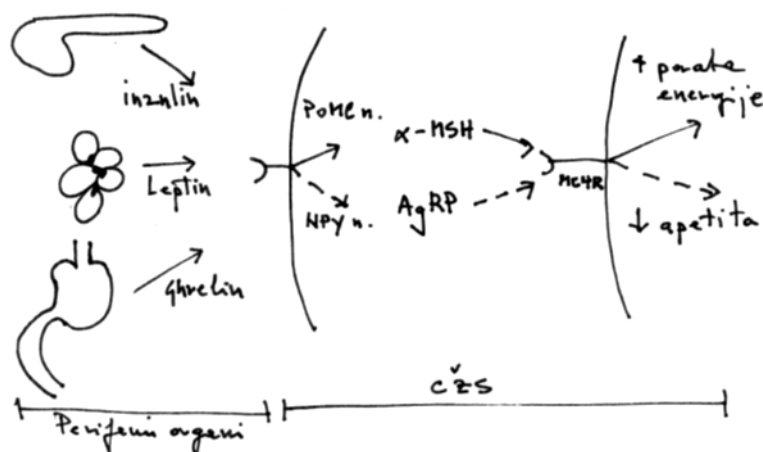
Key words: obesity, appetite, digestion, metabolism, medication, bariatric procedure.

UVOD

Osnovna dogma, ki vpliva tudi na načrtovanje zdravljenja debelosti je, da sta čezmerna prehranjenost in debelost posledica neto čezmernega vnosa energije v telo glede na porabo. Čezmerno nakopičena energija se v telesu večinoma shrani kot maščobno tkivo, zapleti debelosti pa so prvenstveno posledica čezmernega kopičenja maščevja v maščobnem tkivu in zunaj njega. Enako velja za otroke in mladostnike (1).

Da bi tudi z vidika strategij zdravljenja razumeli, zakaj pri posamezniku pride do neravnovesja v presnovi energije, moramo čim bolj spoznati mehanizme, povezane z uravnavanjem telesne mase. Kot je prikazano na Sliki 1, periferna tkiva, kot so maščobno tkivo, trebušna slinavka, prebavila, mišice in jetra, komunicirajo s centrom za apetit, ki se nahaja v centralnem živčnem sistemu (CŽS). Komunikacija poteka preko živčnih poti ter različnih hormonskih in presnovnih signalov. V zadnjih letih

so opredelili številne citokine, ki se izločajo iz perifernih tkiv. Kot taki imajo tudi vlogo endokrinih tkiv, ki vplivajo med drugim na centre za apetit v CŽS. Adipokini so citokini, ki se izločajo iz maščobnega tkiva (2). Med najbolj poznane uvrščamo leptin, ki se izloča skoraj izključno iz maščobnega tkiva. Pomembna hormonska posrednika, ki vplivata na uravnavanje apetita, sta tudi inzulin, ki se izloča iz trebušne slinavke, ter grelin iz prebavil. Leptin in v manjši meri inzulin zmanjšujeta vnos hrane ter povečujeta porabo energije. Strukture CŽS, ki združujejo vse signale iz perifernih tkiv in nadzorujejo apetit, se nahajajo v možganskem deblu in v hipotalamusu. V teh strukturah se nahajajo receptorji na nevronih, ki apetit bodisi stimulirajo (angl. *agouti-related peptide*, AgRP) ali ga zavirajo (angl. *pro-opiomelanocortin*, POMC; angl. *cocaine and amphetamine-related transcript*, CART). Ti vplivajo na centre v paraventricularnem jedru hipotalamusa preko receptorja MC4 (angl. *melanocortin*



Slika 1. Poenostavljen prikaz mehanizmov uravnavanja telesne teže.

Figure 1. Simplified mechanisms of body-weight regulation.

Legenda: α -MSH – melanocyte stimulirajoči hormon alfa; AgRP – agoutiju sorodni peptid (angl. *agouti-related peptide*), POMC – proopiomelanokortin, NPY – neuropeptid Y.

Legend: α -MSH – alfa melanocyte stimulin hormone, AgRP – agouti-related peptide, POMC – pro-opiomelanocortin, NPY – neuropeptide Y

4 receptor, MC4R) oz. v lateralni hipotalamični regiji in perifornikalno. Pomembno vlogo pri uravnavanju apetita ima tudi endokanabinoidni sistem (3). Iz struktur CŽS, ki uravnavajo apetit, vodijo živčne poti, od tod pa se izločajo tudi hormonski signali, ki vplivajo na periferne strukture, kot so črevo, trebušna slinavka, maščobno tkivo, jetra, mišice in kosti (4).

Za zdravljenje debelosti najpogosteje in najprej uporabimo konzervativne metode, ki so vedno osnova zdravljenja debelosti. Mednje uvrščamo ustrezno prehrano in telesno dejavnost ter vedenjsko-kognitivno zdravljenje. Žal ima omenjeni pristop zelo omejen učinek, še posebej dolgoročno, predvsem pri posameznikih z izrazito povečano telesno težo. Vendar pa moramo posebej poudariti, da so konzervativni postopki zdravljenja debelosti osnova vseh drugih načinov zdravljenja (5).

ZDRAVLJENJE Z ZDRAVILI

Zaradi boljšega poznavanja vzrokov debelosti lahko načrtujemo učinkovitejše načine zdravljenja z zdravili. Cilj je zdravilo, ki bo učinkovito in dolgoročno znižalo telesno težo ob sprejemljivem varnostnem profilu. Zdravila, ki bi v celoti ustrezalo tem merilom, trenutno ni. Glavni vzroki so kompleksnost in prepletenost sistemov, ki uravnavajo telesno težo, ter pomemben vpliv okolja (4, 6).

Zdravila za zdravljenje debelosti lahko glede na raven delovanja razdelimo na zdravila, ki delujejo na CŽS, ter zdravila, ki delujejo na periferna tkiva, npr. prebavila in maščobno tkivo. Glede na princip delovanja jih lahko razvrstimo na zdravila, ki zmanjšujejo apetit, zdravila, ki omejujejo vnos energije, zdravila, ki povečajo porabo energije, in zdravila, ki vplivajo na adipogenezo (razvoj maščobnih celic) (4, 6).

Zdravila, ki delujejo na ravni CŽS, vplivajo na izločanje noradrenergičnih, dopaminergičnih in

serotoninskih nevrottransmiterjev. Nobeno od teh zdravil ni indicirano za uporabo pri otrocih oz. mladostnikih. Med prve uporabljane tovrstne spojine uvrščamo pripravke amfetaminov, ki so jim kasneje dodali različne druge spojine, da bi zmanjšali njihove nesprejemljive neželene učinke, kot so nemir, nespečnost ter povišana krvni tlak in srčni utrip. Zdravila z zaviralnim učinkom na apetit so tudi specifični agonisti serotoninskih receptorjev 5-HT_{2c}. Sibutramina, ki zavre privzem noradrenalina in serotonina, zaradi resnih zapletov na srčno-žilni sistem ne uporabljamo več. Zdravila, ki učinkujejo na kanabinoidne receptorje, so povezana s pomembnimi psihiatričnimi zapleti. Pripravke neselektivnih antagonistov opioidov v kombinaciji z učinkovinami, ki vplivajo na noradrenalinski in dopaminski sistem, še razvijajo. Agonist GLP-1 ima centralni in periferni vpliv na uravnavanje telesne teže, njegovi učinki pa so dokaj omejeni (4, 6).

Na ravni **maščobnega tkiva** najbolj preučujejo vpliv leptina na uravnavanje telesne teže. Pri izredno redkih oblikah dedne debelosti, ki je posledica pomanjkanja leptina, je izredno učinkovito zdravljenje z rekombinantnim leptinom. Pri t. i. navadni debelosti zaradi centralne odpornosti na leptin pripravki rekombinantnega leptina žal niso učinkoviti (7). Poskusno zdravljenje s kombinacijo leptinskega analoga metreleptina in amilina (pramlintid) se je glede znižanja telesne teže sicer izkazalo kot uspešno, a je žal povezano z nesprejemljivimi neželenimi učinki zdravljenja. Preizkušajo tudi analoge adiponektina, ki ne vplivajo le na telesno težo, ampak tudi pomembno povečujejo občutljivost na inzulin. Ena od možnosti zdravljenja debelosti je tudi zdravljenje z inhibitorjem razgradnje inkretinov, DPP-4. S spoznanjem, da je tudi pri otrocih, mladostnikih in odraslih prisotno rjavo maščevje, ki je presnovno bolj aktivno od belega maščevja, se je odprlo novo področje raziskav zdravil za zdravljenje debelosti. S spodbujanjem večjega deleža maščevja s funkcijo rjavega maščevja bi lahko povečali porabo energije in tako vplivali na znižanje telesne teže. S tega vi-

dika zanimive molekule so analogi FGF-21 (angl. *fibroblast growth factor 21*) in BMP-7 (angl. *bone morphogenetic protein 7*) (4, 6).

Na ravni **prebavil** je pomembna učinkovina orlistat, reverzibilni inhibitor intestinalne lipaze, ki vpliva na zmanjšanje vsrkavanja zaužitih maščob v črevesu. Najpogostejši neželeni učinki so prebavni zapleti, npr. slabše oblikovano in mastno blato. Zdravljenje z orlistatom zahteva tudi uživanje multivitaminskega pripravka, ki vsebuje v maščobi topne vitamine. Učinek na telesno težo je majhen in klinično manj pomemben. Ameriška agencija za hrano in zdravila (angl. *Food and Drug Administration*, FDA) je orlistat odobrila za uporabo v starosti 12–16 let. V razvoju so še nekatere učinkovine, ki delujejo po podobnem mehanizmu (6).

Na **presnovni ravni** delujeta metformin in okreotid. Metformin je biguanid, prvenstveno namenjen uravnavanju vrednosti krvnega sladkorja. Registriran je za zdravljenje sladkorne bolezni tipa 2 v starosti >10 let. Preprečuje vsrkavanje glukoze v prebavilih, zmanjšuje tvorbo glukoze v jetrih ter povečuje občutljivost na inzulin, imel pa naj bi tudi manjši centralni vpliv na zmanjšanje apetita. Zdravilo ni registrirano za zdravljenje debelosti pri nobeni od starostnih skupin. Vpliv metformina na znižanje telesne teže je zelo omejen (6, 8). Okreotid je somatostatinski analog, ki zavira izločanje inzulina iz celic beta trebušne slinavke. V skrbno načrtovanih raziskavah so preučevali njegovo učinkovitost pri debelih otrocih s poškodbo hipotalamusa, a njegove učinkovitosti niso dokazali. Zdravljenje z okreotidom spremljajo tudi dokaj izraziti neželeni učinki (6).

Pri otrocih, mlajših od 12 let, debelosti ne zdravimo z zdravili. Izmed vseh omenjenih pripravkov je za uporabo v starosti 12–16 let registriran samo orlistat. V literaturi najdemo poročila o uporabi zdravil, ki so registrirana za odrasle, tudi pri mladostnikih, starejših od 16 let. Pomembno je, da zdravljenje z

zdravili uvedemo najprej 6 mesecev po začetku intenzivne konzervativne obravnave. Če zdravljenje z zdravili ni uspešno (tj. znižanje ITM/ITM-SDS za več kot 4 % po 12 tednih), ga prekinemo (6, 9).

BARIATRIČNI POSEGI

Spoznanje, da so bolniki, ki so jim odstranili del črevesa, izgubili pomemben del telesne teže in da je pri nekaterih prišlo tudi do izboljšanja presnovnih zapletov debelosti, je spodbudilo razvoj kirurških posegov, usmerjenih v znižanje telesne mase in izboljšanje presnovnih zapletov debelosti. T. i. bariatrični posegi so za zdravljenje debelosti in zapletov debelosti bistveno bolj učinkoviti kot konzervativni ukrepi in/ali zdravljenje z zdravili, a so zaradi intenzivnosti zdravljenja indicirani izključno za zdravljenje izrazite debelosti z zapleti ali brez njih. Poleg neposrednih terapevtskih učinkov smo ob uporabi bariatričnih posegov spoznali tudi številne mehanizme, ki vplivajo na razvoj debelosti in pojav zapletov debelosti. Nova spoznanja pomembno vplivajo na razvoj tudi drugih načinov zdravljenja debelosti in zapletov debelosti (npr. zdravljenje z zdravili) (10, 11).

Glede na pristop so bariatrični posegi lahko kirurški (Tabela 1) ali nekirurški oz. endoskopski. Glede na predvideni mehanizem delovanja jih tradicionalno razvrstimo na restriktivne (predvsem s fizičnim zmanjšanjem količine vnesenih hranil), malabsorpcijske (preprečevanje vsrkavanja hranil preko črevesa) in mešane (z nekaterimi lastnostmi obeh omenjenih mehanizmov) (10, 12). V zadnjih letih so ugotovili, da je najverjetnejši mehanizem učinkovitosti bariatričnih posegov sprememba v izločanju prebavnih hormonov. Predvsem izključitev dvanajstnika in zgornjega dela tankega črevesa povzroča pomembno spremembo ravni nekaterih hormonov (npr. GLP-1, PYY, grelin, holecistokinin in GIP (angl. *glucose dependent insulinotropic polypeptide*)), ki vplivajo na centre v CZS, poveza-

ne s sitostjo in nagrajevanjem (13). Med pomembne mehanizme uvrščamo tudi povečano izločanje žolčnih kislin in spremembo črevesne mikrobiote (14).

Kljub učinkovitosti pa imajo bariatrični posegi pomembne omejitve, zato na ta način obravnavamo le zanemarljiv del populacije debelih oseb. Kirurški bariatrični posegi so invazivni in povezani z možnostjo resnih neželenih učinkov (tako perioperativno, kot tudi dolgoročno), ki so v večini nepovratni (ireverzibilni). Tudi stroškovno so kratkoročno precej dražji od drugih načinov zdravljenja debelosti, zato se področje razvija v smeri minimalno invazivnih (laparoskopskih) ali neinvazivnih (endoskopskih) posegov, ki so povratni, kratkoročno cenejši in povezani z manj neželenimi učinki (10, 15).

Indikacije za kirurški bariatrični poseg pri mladostniku so:

- ITM nad 40 kg/m² in vsaj en zaplet debelosti;
- predhodna konzervativna obravnava debelosti v specializiranem centru;
- skeletna in razvojna zrelost;
- sposobnost celovite zdravstvene in psihološke ocene pred posegom in po njem;
- pripravljenost sodelovanja v multidisciplinarnem programu po izvedenem posegu;
- podpora specialističnega pediatričnega tima (zdravstvena nega, anestezija, psihološka obravnava, intenzivna pooperativna obravnava) (11).

Tabela 1: Značilnosti izbranih kirurških bariatričnih posegov (povzeto po (10, 12, 15)).

Table 1. Characteristics of selected surgical bariatric procedures (adapted from (10, 12, 15)).

Metoda	Anatomski princip	Vpliv na telesno težo oz. sestavo	Vpliv na presnovne zaplete debelosti	Najpogostejši zapleti
vertikalna gastroplastika z obročem	spenjanje oz. predelitev želodca	zmanjšanje telesne teže do 50 % čezmerne telesne teže	izboljšanje sladkorne bolezni, hipertenzije, dislipidemije	gastroezofagealni refluks, bruhanje, slabši dolgoročni rezultati
zažetje želodca s prilagoditvenim obročem	laparoskopska namestitve manšete/obroča za oblikovanje krna želodca	zmanjšanje telesne teže do 50 % čezmerne telesne teže	izboljšanje sladkorne bolezni	razširitev požiralnika z ahazijo sfinktra
vzdolžna odstranitev želodca	odstranitev velike krivine želodca	zmanjšanje telesne teže za več kot 10 % čezmerne telesne teže, pogosto prvi poseg pri ekstremno debelih pred drugim posegom	izboljšanje sladkorne bolezni, hipertenzije, dislipidemije, zmanjšanje maščobnih sprememb jeter	pomanjkanje vitaminov, zaviralcev protonske črpalke
želodčni obvod po Rouxu in razširjen želodčni obvod	izdelava majhne želodčne vrečke s povezavo s tankim črevesom in izdelava biliopankreatičnega obvoda	zmanjšanje čezmerne telesne teže do 75 %, dolgoročna uspešnost	izrazito izboljšanje presnove glukoze, hipertenzije, dislipidemije	zožitev anastomoze, obrobne razjede, popuščanje anastomoze, krvavitev, anemija
biliopankreatični obvod z divertikulizacijo dvanajstnika	odstranitev želodca, zapora dvanajstnika, povezava med krnom želodca in Rouxovo vijugo in povezava biliopankreatičnega obvoda z ileumom	zmanjšanje telesne teže do 90 % čezmerne telesne teže	izboljšanje hiperlipidemije, hipertenzije in sladkorne bolezni	laktozna intoleranca, malabsorpcija mikrohranil in makrohranil

Kontraindikacije za bariatrični kirurški poseg so:

- nesposobnost sodelovanja bolnika pri pooperativnem zdravljenju;
- nestabilizirana stanja psihoze, hude depresije, motnje osebnosti, motnje hranjenja (pomembno sodelovanje s psihiatrom);
- zloraba alkohola in odvisnost od drog;
- kratkoročno življenje ogrožajoča bolezenska stanja;
- nesposobnost skrbi zase ali odsotnost organizirane dolgoročne družinske oz. socialne podpore (11).

Nekirurške – endoskopske bariatrične metode

Spoznanje, katere dele črevesa moramo izključiti iz procesa prebave, da bi dosegli ugoden učinek na znižanje telesne teže in izboljšanje presnovnih zapletov debelosti, je pripomoglo k načrtovanju nekirurških bariatričnih posegov. Ti postopki so manj invazivni, v določeni meri povratni in jih potencialno lahko tudi ponovimo, ob tem pa so tudi cenejši od kirurških. Glede na mehanizem delovanja jih delimo na restriktivne postopke, postopke z obvodom, postopke, pri katerih pripomoček zavzame del votlega organa, in aspiracijske postopke (15).

Pri **restriktivnih endoskopskih metodah** je delovanje vezano na spremembo anatomije želodca, ki jo dosežemo s šivanjem, spenjanjem ali vstavitvijo pripomočka, npr. TERIS (angl. *transoral endoscopic restrictive implant*). Na ta način lahko zmanjšamo prostornino želodca, pospešimo prehod hrane preko želodca in morda dosežemo tudi ugodnejši gastrointestinalni hormonski profil (15).

Z vstavitvijo pripomočka v določen del prebavne osi (t. i. metoda bypass) lahko preprečimo stik hrane s tem delom osi. Glavni učinek je sprememba nevrohumoralnih signalov iz črevesa, ki vplivajo na centre za sitost v CZS. V to skupino uvrščamo

tudi uporabo duodenojejunalnega obvoda (DJO; Endobarrier®), s katerim imamo izkušnje tudi na Kliničnem oddelku za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni in ga zato v nadaljevanju predstavljamo bolj natančno. DJO je 60 centimetrov dolg medicinski pripomoček v obliki rokava, izdelan iz teflona, ki tvori fizično oviro med hrano in steno tankega črevesa. Pripomoček endoskopsko vstavimo skozi usta ter preko želodca v tanko črevo. Postopek vstavitve lahko izvedemo v manj kot eni uri, vstavitve pa poteka endoskopsko in v splošni anesteziji. Po vstavitvi pripomočka EndoBarrier® hrana iz želodca potuje skozi pripomoček, se pomeša s presnovnimi sokovi ter pride v stik s črevesno sluznico šele 60 cm za želodčnim vratarjem. Vstavitve in odstranitve pripomočka ter zdravljenje so relativno varni. Glavni neželeni učinki so slabost in bolečina v predelu trebuha po posegu, najbolj nevarna zapleta pa krvavitev iz prebavil in absces jeter. Glede na princip delovanja pripomočka je verjetno, da so ugodni učinki opisanega načina zdravljenja povezani s povečanjem ravni hormonov, ki sprožajo občutek sitosti in zmanjšujejo odpornost na inzulin (16, 17).

Julija 2014 smo z vstavitvijo tega pripomočka pričeli tudi na Pediatrični kliniki v Ljubljani. Do danes smo ga uspešno vstavili 20 mladostnikom, pri treh pa vstavitve zaradi anatomskih neprilic v predelu dvanajstnika ni bila uspešna. Pri večini ugotavljamo pomembno znižanje telesne teže in izboljšanje sestave telesa (zmanjšanje deleža maščevja v predelu trebušne votline) ter hkrati tudi pomembno izboljšanje presnovnih zapletov debelosti (hiperinzulinizem, motnje v presnovi glukoze, dislipidemija, zamaščenost jeter) (18, 19).

Med metode, s katerimi **zmanjšamo prostornino votlega organa** (želodca) z endoskopsko vstavljenim pripomočkom, uvrščamo znotrajželodčni balon. Ta poleg zmanjšanja prostornine želodca vpliva tudi na razširitev stene želodca, ki oponaša polnjenje želodca s hrano ter vpliva tudi na prehod hrane skozi želodec in na izločanje gastro-

intestinalnih hormonov. Gre za navadno prehodno metodo med konzervativnim zdravljenjem in načrtovanim bariatričnim posegom. Ni namreč pričakovati izrazitega znižanja telesne teže, prav tako pa so relativno omejeni tudi presnovni učinki (20).

Metodo, s katero ustvarimo povezavo med trebušno votlino in površino prsnega koša z namenom **aspiracije vsebine trebušne votline** in spiranjem vsebine po obroku, trenutno uporabljamo zelo redko, poročajo pa o srednje učinkovitem znižanju telesne teže (21).

Zdravstvena nega in obravnava otroka oz. mladostnika z debelostjo

Za kakovostno obravnavo otroka oz. mladostnika, ki je debel, je zelo pomembno usklajeno sodelovanje celotnega zdravstvenega tima. Pomembno vlogo v timu ima osebje zdravstvene nege. Medicinska sestra ob kontrolnih pregledih opravi auksološke meritve in izmeri vrednost krvnega tlaka. Osebje zdravstvene nege sodeluje in spremlja otroka oz. mladostnika pri diagnostično-terapevtskih postopkih, kot so:

- nastavitev intravenske kanile;
- odvzem krvi po protokolu;
- spremljanje bolnika na diagnostične preiskave (slikovno diagnosticiranje, spirometrija, 24-urno merjenje krvnega tlaka (holter) ipd.);
- merjenje kostne gostote (denzitometrija).

Medicinska sestra dejavno sodeluje pri pripravi mladostnika na bariatrični poseg ter s svojim vedenjem in delovanjem pripomore, da je mladostnik duševno in telesno v čim boljšem stanju. Pred posegom pripravi zdravila in poskrbi za primerno dajanje (antibiotično zdravljenje, zaviralci protonske črpalke, hidracija). Bolnika spremi v operacijsko dvorano in skrbi za kakovostno zdravstveno nego po posegu, vključno s pripravo in dajanjem zdravil (protibolečinsko zdravljenje, antiemetiki, zaviralci protonske črpalke, hidracija).

ZAKLJUČEK

Zdrava prehrana, redna in primerna telesna dejavnost ter vedenjsko-kognitivno zdravljenje so osnova zdravljenja debelosti. Učinkovitih in varnih zdravil za zdravljenje debelosti trenutno ni. Zato je nujno nadaljnje preučevanje mehanizmov, ki vodijo v debelost. Bariatrični posegi so učinkovit način zdravljenja izrazito debelih mladostnikov po zaključeni rasti in pubertetnem razvoju. Glede na intenzivnost takšnega načina zdravljenja je nujno, da pri obravnavi sodeluje multidisciplinarni tim, ki ga sestavljajo pediater, kirurg, psiholog, nutricionist in izkušeno osebje, ki izvaja zdravstveno nego. Glede na naše izkušnje so nekirurški, endoskopski in reverzibilni posegi, kot je vstavitvev DJO, smiseln način zdravljenja izrazito debelih mladostnikov z zapletmi debelosti ali brez njih.

LITERATURA

1. Rutkowski JM, Stern JH, Scherer PE. The cell biology of fat expansion. *J Cell Biol* 2015; 208(5): 501-12.
2. Kotnik P, Fischer Posovszky P, Wabitsch M. Endocrine and Metabolic Effects of Adipose Tissue in Children and Adolescents / Endokrina in presnovna funkcija maščobnega tkiva pri otrocih in mladostnikih. *Slov J Public Heal* 2015; 54(2): 131-8.
3. Cota D, Marsicano G, Lutz B et al. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes* 2003; 27(3): 289-301.
4. Seoane L, Barja-Fenández S, Leis R et al. Drug development strategies for the treatment of obesity: how to ensure efficacy, safety, and sustainable weight loss. *Drug Des Devel Ther* 2014; 8: 2391.
5. Young KM, Northern JJ, Lister KM et al. A meta-analysis of family-behavioral weight-loss treatments for children. *Clin Psychol Rev* 2007; 27(2): 240-9.

6. Sherafat-Kazemzadeh R, Yanovski SZ, Yanovski JA. Pharmacotherapy for childhood obesity: present and future prospects. *Int J Obes* 2013; 37(1): 1-15.
7. Wabitsch M, Funcke J-B, von Schnurbein J et al. Severe Early-Onset Obesity Due to Bioinactive Leptin Caused by a p.N103K Mutation in the Leptin Gene. *J Clin Endocrinol Metab* 2015; 100(9): 3227-30.
8. Adeyemo MA, McDuffie JR, Kozlosky M et al. Effects of metformin on energy intake and satiety in obese children. *Diabetes, Obes Metab* 2015; 17(4): 363-70.
9. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL et al. Pediatric Obesity—Assessment, Treatment, and Prevention: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; v tisku.
10. Gass M, Beglinger C, Peterli R. Metabolic surgery—principles and current concepts. *Langenbeck's Arch Surg* 2011; 396(7): 949-72.
11. Fried M, Yumuk V, Oppert J-M et al. Interdisciplinary European Guidelines on Metabolic and Bariatric Surgery. *Obes Facts* 2013; 6(5): 449-68.
12. Pintar T, Pfeifer M, Pleskovič A. Bariatrična kirurgija. *Zdrav Vestn* 2013; 82: 474-a86.
13. Choudhury SM, Tan TM, Bloom SR. Gastrointestinal hormones and their role in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016; 23(1): 18-22.
14. Kootte RS, Vrieze A, Holleman F et al. The therapeutic potential of manipulating gut microbiota in obesity and type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Obes Metab* 2012; 14(2): 112-20.
15. Kumar N. Endoscopic therapy for weight loss: Gastroplasty, duodenal sleeves, intragastric balloons, and aspiration. *World J Gastrointest Endosc* 2015; 7(9): 847.
16. Escalona A, Pimentel F, Sharp A et al. Weight Loss and Metabolic Improvement in Morbidly Obese Subjects Implanted for 1 Year With an Endoscopic Duodenal-jejunal Bypass Liner. *Ann Surg* 2012; 255(6): 1080-5.
17. Rohde U, Hedbäck N, Gluud LL et al. Effect of the EndoBarrier Gastrointestinal Liner on obesity and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes, Obes Metab* 2016; 18(3): 300-5.
18. Sever U. Zdravljenje mladostnikov z endoskopskim duodenojejunalnim obvodom. Zbornik sekcije medicinskih sester s področja endokrinologije in diabetologije. Portorož. 2015.
19. Kotnik P. The efficacy of endoscopic duodenal-jejunal bypass liner in severely obese adolescents. *Diabetes Technology and Therapeutics* 2016; 18(S1): 44.
20. Evans JT, DeLegge MH. Intragastric balloon therapy in the management of obesity: why the bad wrap? *J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35(1): 25-31.
21. Sullivan S, Stein R, Jonnalagadda S et al. Aspiration Therapy Leads to Weight Loss in Obese Subjects: A Pilot Study. *Gastroenterology* 2013; 145(6): 1245-52.

Kontaktna oseba / Contact person:

Doc. dr. Primož Kotnik, dr. med.
Klinični oddelek za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni
Pediatrična klinika
Univerzitetni klinični center Ljubljana in
Katedra za pediatrijo
Medicinska fakulteta
Univerza v Ljubljani
Bohoričeva 20
SI-1000 Ljubljana
E-pošta: primoz.kotnik@mf.uni-lj.si

Prispelo/Received: 30. 3. 2017**Sprejeto/Accepted: 10. 4. 2017**