RADOŽIVA DOLGOŽIVOST

KAKO DODATI RADOŽIVA LETA SVOJEMU ŽIVLJENJU S TELESNO AKTIVNOSTJO, PREHRANO, SPANJEM IN ZDRAVILI








DR. ANDREJ JANEŽ, DR. MED, PROFESOR INTERNE MEDICINE
DR. TADEJ BATTELINO, DR. MED, PROFESOR PEDIATRIJE

ACADEMIA OPEROSORUM-MDCXCIII
SLOVENSKA AKADEMIJA ZNANOSTI IN UMETNOSTI
SLOVENIAN ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS

ZDRAVNIŠKA ZBORNICA SLOVENIJE

RADOŽIVA DOLGOŽIVOST

KAKO DODATI RADOŽIVA LETA SVOJEMU ŽIVLJENJU S TELESNO AKTIVNOSTJO, PREHRANO, SPANJEM IN ZDRAVILI

ANDREJ JANEŽ IN TADEJ BATTELINO

Ljubljana, 2026

Naslov: Radoživa dolgoživost
Avtorja: Andrej Janež, Tadej Battelino
Jezikovni pregled in lektura: Nina Modrijan
Urejanje besedila in prelom: Nina Kovač s.p.
Oblikovanje naslovnice in slikovnega gradiva: Rob Brines, Bite Medical Consulting Ltd
Izdala in založila: Slovenska akademija znanosti in umetnosti in Zdravniška zbornica Slovenije
Kraj in leto izdaje: Ljubljana, 2026

Prva e-izdaja je pod pogoji licence Creative Commons CC BY-NC-ND prosto dostopna: https://doi.org/10.3986/9789612681524

Kataložni zapis o publikaciji (CIP) pripravili v Narodni in univerzitetni knjižnici v Ljubljani

COBISS.SI-ID 304755459
ISBN 978-961-268-152-4 (Slovenska akademija znanosti in umetnosti, PDF)

Vsebina

Knjigi na pot	1
Predgovor	6
Biološki označevalec staranja pri zdravi dolgoživosti	22
Dolgoživost imunskega sistema: podpora, ne krepitev	48
Ohranjanje zdravja dihal za dolgo in srečno življenje	68
Ključna vloga spanja pri radoživi dolgoživosti	88
Aktivni vse življenje: telesna dejavnost v vseh življenjskih obdobjih	100
Spremenljivi dejavniki nevrokognitivnega staranja	120
Srčno-žilna dolgoživost: znova prevzemimo nadzor	148
Farmakološko uravnavanje telesne mase in zdrava dolgoživost	170

Knjigi na pot

DODAJANJE ŽIVLJENJA LETOM, NE LET ŽIVLJENJU

Sem v svojih šestdesetih letih in vso svojo poklicno kariero sem posvetil intervencijski kardiologiji in akutni kardiološki oskrbi, pri čemer sem imel veliko priložnosti rešiti človeško življenje. Ta pot je bila zelo izpolnjujoča in imel sem srečo, da sem bil priča temu, kako lahko sodobna medicina umirajočega bolnika vrne v življenje. Žal pa reševanje življenja ne pomeni vedno, da bo bolnik znova pridobil svoj dosedanji življenjski slog in kakovost življenja. Ko sem postal bolj izkušen in zrel, sem se namreč začel zavedati, da je golo preživetje ob slabi kakovosti življenja pogosto lahko celo težje od umiranja. Dejansko sem potreboval več let, da sem spoznal, da naše poslanstvo ni lov za nesmrtnostjo, temveč dodajanje let, ki jih je vredno živeti – let, ki jih spremljajo bister um, močno telo in radostno življenje. To še posebej velja ob hitro starajočem se prebivalstvu, naraščajoči multimorbidnosti in vse večjih vrzelih v oskrbi, vključno s paliativno oskrbo.

Druga precej močna lekcija, ki sem se je naučil v svoji poklicni karieri, se nanaša na zamujene priložnosti, s katerimi bi lahko preprečili akutno življenjsko ogrožajočo bolezen in s tem bolniku prihranili bivanje v bolnišnici, invazivne posege in številna zdravila. Če bi pravočasno posegli v življenjski slog in – kjer bi bilo potrebno – uvedli zdravila, bi bolnik, ki sem ga sinoči ob enih zjutraj zdravil zaradi akutnega miokardnega infarkta, lahko mirno spal doma in imel običajen naslednji dan ... Poleg tega njegovo srce, tudi če sem mu morda rešil življenje, nikoli več ne bo imelo enake moči kot prej. To bo posledično poslabšalo njegovo kakovost življenja ter povzročilo težko sapo, manjšo telesno zmogljivost in potrebo po številnih zdravilih za zdravljenje kroničnega srčnega popuščanja. Pa tudi krajšo pričakovano življenjsko dobo.

Knjiga, ki je pred vami, zelo aktualno obravnava vprašanja, s katerimi se dandanes vse pogosteje srečujemo. Poleg tega avtorja ne predstavljata le znanstvenih dokazov, temveč nakazujeta tudi rešitve, ki jih lahko uporabi vsak izmed nas. Sistematično obravnavata, kako hitro se staramo in kaj lahko v prihodnosti pričakujemo od umetne inteligence. Ključno je njuno spoznanje, da biološka starost ni usoda, zapisana ob rojstvu, temveč odčitek,

ki ga je mogoče spremeniti. S tem postavita zelo trdne temelje za naslednja poglavja, ki obravnavajo posamezne organske sisteme, začenši s ključnim vprašanjem: Kako zaščititi um? Zelo jasno sta prikazala, da noben ukrep sam po sebi ni dovolj in da je lahko učinkovito le usklajeno uravnavanje krvnega tlaka, glukoze in telesne mase, skupaj s telesno dejavnostjo, kakovostnim spanjem in premišljenim obvladovanjem bremena zdravil. Še posebej me je navdušilo, kako avtorja zelo preprosto, toda hkrati celovito opišeta imunski sistem – obrambo pred resničnimi grožnjami, ki dopušča tisto, kar je neškodljivo, in se izklopi, ko je naloga opravljena. Pomembno je poudariti, da imunski sistem zaradi staranja postane ne le šibkejši, temveč tudi manj natančen. Njuni nasveti za vsakdanje življenje vključujejo cepljenje, telesno dejavnost, dovolj spanja, obvladovanje kroničnega stresa in način prehranjevanja, ki ohranja vnetje na nizki ravni ter ustrezno pokrije potrebe po hranilih, namesto da bi jih presegal. Preventivni ukrepi za zdravje pljuč pa se osredotočajo na nekajenje, čistejši zrak, telesno dejavnost in ponovno pravočasno cepljenje.

Seveda sem s posebnim zanimanjem prebral poglavje o koronarni bolezni, ki me spremlja vso mojo poklicno kariero. Opis osebnih ciljev, vključno s sistoličnim krvnim tlakom pod 120 mmHg, nizkim holesterolom LDL, skrbnim spremljanjem ravni HbA1c že od 5,7 % naprej, sedmimi do osmimi urami spanja in predvsem nekajenjem, je natanko tisto, kar govorim svojim bolnikom. To jim povem že neposredno po posegu v katetrizacijskem laboratoriju in nato poudarjam vsakič, ko imam priložnost. Ker je vsaj določena stopnja čezmerne telesne mase težava pri večini mojih bolnikov, sem pozoren na trajno zmanjšanje telesne mase in redno telesno dejavnost do stopnje, ko se počutijo prijetno utrujene, vendar ne izčrpane. Nadalje priporočam zadosten vnos beljakovin za zaščito mišic in zdravila, kadar njihove koristi odtehtajo tveganja. Telesna dejavnost, ki je tudi bistvo mojega življenja, gradi zmogljivost v mladosti in jo varuje med obdobjem odraslosti vse do starejših let. Čeprav dokončni znanstveni dokazi še manjkajo, prepogosto pozabljamo na zdravo spanje, ki je veliko več kot preživljanje ur v postelji.

Neprekinjenost, rednost in časovna razporeditev so pomembne, zato imata lahko dve osebi, ki spita enako število ur, različne biološke izide.

Če povzamem, je moje ključno sporočilo, ki vam ga prinaša knjiga pred vami, preprosto in zelo jasno. Sistemi, ki se starajo, vključno z možgani, imunskim sistemom, pljuči, srcem, mišicami in presnovo, se odzivajo na isti majhen nabor odločitev. Te so več gibanja, zdrava prehrana, redno spanje, nekajenje, uravnavanje krvnega tlaka, glukoze in telesne mase ter ohranjanje povezanosti z drugimi. Spreminjanje teh navad je osnovni pogoj za učinkovito uporabo z dokazi podprtih zdravil, ki najbolj pomagajo, kadar jih uvedemo pravočasno.

Akademik Marko Noč,
profesor interne medicine in
interventni kardiolog intenzivist

Predgovor

Daljše življenje je eden od velikih dosežkov sodobne medicine. Vendar je vrednost teh dodatnih let močno odvisna od zdravja, samostojnosti in izpolnjenosti, s katerimi jih živimo. S staranjem prebivalstva postaja izziv ohranjanja teh kakovosti vse bolj pereč. V knjigi Radoživa dolgoživost se Andrej Janež in Tadej Battelino tega izziva lotevata z znanstveno ambicioznostjo in dobrodošlim občutkom poslanstva. Zaslužita si priznanje, ker sta združila hitro rastoče področje znanja in zastavila vprašanje, ki zadeva vsakogar: kaj lahko storimo danes, da izboljšamo leta, ki so pred nami?

Naslov izraža pomembno stremljenje. Dolgoživost dobi svoj najgloblji pomen z zmožnostjo, da ostanemo dejavni, ohranjamo odnose, sledimo svojim zanimanjem in sodelujemo v življenju. S tem ko avtorja radoživost postavita ob dolgoživost, nas opomnita, da cilji medicine presegajo zgolj preživetje. Njuna široka perspektiva povezuje zdravje srca in žilja, uravnavanje telesne mase, imunsko delovanje, kognitivne sposobnosti, telesno dejavnost, zdravje dihal in spanje. Te teme so med seboj tesno povezane, njihovo povezovanje pa daje knjigi posebno vrednost za bralce, ki želijo razumeti, kako lahko vsakodnevne odločitve in napredek v medicini vplivajo na njihovo prihodnje zdravje. Privlačne ilustracije osvetljujejo zapletene pojme, prijeten in privlačen pripovedni slog pa znanost približa bralcem ter jih vabi, da z zanimanjem raziskujejo vsako poglavje.

Kot endokrinolog in diabetolog še posebej pozdravljam pozornost, namenjeno razmerju med staranjem in presnovnimi boleznimi. Sladkorna bolezen in debelost sta odlično izhodišče za proučevanje kopičenja bioloških poškodb in izgube fiziološke odpornosti. Presežna visceralna adipoznost, inzulinska rezistenca, kronično vnetje in žilne poškodbe presnovno disfunkcijo povezujejo namreč z več procesi, vpletenimi v staranje. Te povezave pomagajo pojasniti, zakaj je presnovno zdravje pomembno za srce in ledvice, telesno zmogljivost ter vse bolj tudi za naše razumevanje kognitivnega zdravja, kar ima pomembne posledice za dolgoživost.

Ta pogled bi moral spremeniti tudi naše razmišljanje o preprečevanju. Presnovne nepravilnosti se pogosto pojavijo že dolgo pred tem, preden se pojavijo simptomi ali resnejši zapleti. Njihovo zgodnejše prepoznavanje in obravnavanje ustvarjata priložnosti za spremembo poteka, ki bi sicer lahko vodil v invalidnost in prezgodnjo smrt. Avtorja si dragoceno prizadevata povezati biologijo staranja s to klinično resničnostjo. Njuna razprava bralce spodbuja k temu, da na sladkorno bolezen in debelost gledajo kot na stanji, katerih posledice presegajo meje posameznih organov in se sčasoma kopičijo, zaradi česar je pri prizadevanju za bolj zdravo staranje učinkovito in trajno zdravljenje osrednjega pomena.

Nedavni napredek na področju zdravljenja daje tej razpravi posebno težo. Zdravila, ki so bila sprva razvita za zniževanje glukoze, so pokazala koristi, ki segajo daleč onkraj uravnavanja krvnega sladkorja. Agonisti receptorjev za GLP-1 in zaviralci SGLT2 so spremenili klinično prakso, saj zagotavljajo zaščito srca in žilja, ledvic ter jeter pri širokem spektru dobro opredeljenih populacij bolnikov. Pri debelosti je zdravljenje z inkretini, vključno z dvojnim agonizmom receptorjev za GIP/GLP-1, razširilo možnosti za znatno zmanjšanje telesne mase in ublažitev pridruženih bolezni. Knjiga opozarja na pomen teh dosežkov: zdravljenje presnovnih bolezni lahko pomaga ohranjati organe in njihovo delovanje, kar ima neposredne posledice za zdravo dolgoživost. Dokazi o semaglutidu ta razvoj še posebej dobro ponazarjajo. Dokazano zmanjšanje števila večjih srčno-žilnih dogodkov pri ljudeh s čezmerno telesno maso ali debelostjo in znano srčno-žilno boleznijo, tudi če nimajo sladkorne bolezni, premika razpravo onkraj telesne mase kot izoliranega številčnega cilja. Izboljšanje simptomov, telesnega delovanja in kakovosti življenja v ustreznih populacijah v kliničnih preskušanjih še dodatno razširja obseg pomembnih izidov. Prav tako poudarjajo pomen zaščite fiziološke rezerve koristi zaviralcev SGLT2 pri srčnem popuščanju in kronični ledvični bolezni. Ti napredki omogočajo boljšo usklajenost ciljev presnovne medicine in zdravega staranja.

Znanstveno navdušenje pa mora kljub temu ostati sorazmerno z dokazi. Preprečevanje srčno-žilnih dogodkov ali upočasnjevanje ledvične bolezni samo po sebi še ne dokazuje, da zdravljenje zavira biološko staranje človeka. Ugotovitve v zvezi s celičnim staranjem, vnetjem in življenjsko dobo v eksperimentalnih modelih porajajo prepričljive hipoteze, vendar je za njihov prenos potrebno strogo raziskovanje pri ljudeh. Prav tako ugodne spremembe biološkega označevalca staranja ni mogoče samodejno razlagati kot dodatna leta zdravega življenja. Razlikovanje med dokazano klinično koristjo in nastajajočo biološko možnostjo je bistveno ter zagotavlja trdno podlago za razumevanje priložnosti, opisanih v tej knjigi.

Na voljo je že veliko možnosti za izboljšanje kakovosti življenja v poznejših letih. Redna telesna dejavnost, ustrezna prehrana, krepčilen spanec, izogibanje tobaku ter ustrezno uravnavanje krvnega tlaka, lipidov, glukoze in čezmerne telesne mase ostajajo najpomembnejši ukrepi. Ohranjanje mišične moči si zasluži posebno pozornost, zlasti med zmanjševanjem telesne mase in pri starejših odraslih. Praktični cilj je ohraniti sposobnost gibanja in okrevanja po bolezni ter samostojnost v vsakdanjem življenju. Za dosego tega je potrebna individualizirana obravnava, ki upošteva krhkost, breme zdravljenja, želje in okoliščine. Trajni napredek je odvisen od dolgoročne podpore, pri čemer ukrepi življenjskega sloga in indicirana zdravila delujejo skupaj.

Knjiga se ozira tudi proti vse pomembnejšemu področju: umetni inteligenci. Z združevanjem informacij iz rutinskih kliničnih ocen, krvnih bioloških označevalcev, slikanja, meritev spanja in neprekinjenega spremljanja glukoze lahko umetna inteligenca razkrije vzorce, ki jih običajne ocene spregledajo. Takšni pristopi omogočajo zgodnejše prepoznavanje ranljivosti, razumevanje razlik med posamezniki in usmerjanje bolj personalizirane preventive. Ocene biološke starosti in modeli, specifični za posamezne organe, so zanimivi, ker postavljajo pod vprašaj domnevo, da imajo ljudje enake kronološke starosti enaka tveganja ali potrebe. Njihova klinična vrednost bo odvisna od tega, ali lahko resnično izboljšajo odločitve in izide.

Možnost osebnega digitalnega dvojčka to zamisel popelje še dlje. Model, ki se posodablja z novimi informacijami, bi lahko sčasoma pomagal raziskovati alternativne posege in podpirati stalne prilagoditve oskrbe. To je vznemirljiva smer, čeprav morajo njen razvoj spremljati zanesljivo napovedovanje, zunanja validacija, zasebnost in pravičen dostop. Tehnologija bo dolgoživosti najbolje služila, ko bo krepila klinično presojo in ljudem pomagala sprejemati informirane, dosegljive odločitve. Njen uspeh bi bilo treba nazadnje presojati po boljšem zdravju in večji avtonomiji ter po njeni zmožnosti boljšega opisovanja biološke kompleksnosti.

Janež in Battelino sta se lotila aktualne in pomembne naloge. Bralce vabita, naj povezujejo najnovejša znanstvena dognanja s praktičnim delovanjem, pri tem pa naj ne izgubijo izpred oči kakovosti življenja, ki jo s tem pridobijo. Verjamem, da bo ta prispevek obogatil pomembno razpravo med kliničnimi strokovnjaki, raziskovalci in družbo kot celoto. Njegovo trajno sporočilo je sporočilo o možnostih, podprtih z znanjem: že zdaj imamo učinkovite načine za varovanje prihodnjega zdravja, nova odkritja pa jih lahko še razširijo. Priložnost, ki je pred nami, je spreminjanje tega znanja v oskrbo, ki bo več ljudem pomagala živeti dlje, bolj zdravo in bolj izpolnjujoče.

Francesco Giorgino,
profesor endokrinologije na Univerzi Alda Mora v Bariju, in predsednik Evropskega združenja za proučevanje sladkorne bolezni

Uvod

»Ali lahko osrečim svojega digitalnega dvojčka – staranje je zdaj mogoče meriti in delno spremeniti«

Dve osebi, rojeni v istem letu, se lahko starata različno hitro in do nedavnega smo lahko o hitrosti staranja le ugibali. Umetna inteligenca (UI) jo zdaj razbere iz podatkov, ki jih mnogi od nas že imamo: rutinski zdravstveni pregled, vzorec krvi, slikanje možganov, nočno spanje ali dva tedna meritev glukoze. Ta knjiga ne govori o lovu na nesmrtnost. Govori o dodajanju let, ki jih je vredno živeti – let z jasnim umom, močnim telesom in veseljem do sodelovanja. Temu pravimo radoživa dolgoživost.

Znanost, ki stoji za tem, sledi trem korakom. Prvič, UI lahko ugotovi, kako hitro se staramo in kaj nas verjetno čaka. Drugič, ukrepamo lahko s spremembo življenjskega sloga in po potrebi z zdravili. Tretjič, dosežene koristi lahko ohranjamo tako, da stanje vsako leto znova merimo in iz leta v leto prilagajamo ukrepe.

Napoved: UI razbira biološko starost in napoveduje dolgoživost

UI lahko zdaj na podlagi običajnih zdravstvenih podatkov oceni biološko starost, ta ocena pa napoveduje, kako dolgo in kako dobro bomo živeli. Nedavne študije kažejo, kakšen napredek je bil pri tem že dosežen in kam se pri tem umeščajo naši geni.

Kardiometabolni zdravstveni pregledi, ki jih bere model UI: Velikemu jezikovnemu modelu so bili posredovani le rutinski izvidi zdravstvenih pregledov s podatki o krvnem tlaku, glukozi, krvnih maščobah in telesni masi.[1] V šestih kohortah z več kot 10 milijoni ljudi je njegova ocena biološke starosti umrljivost napovedovala bolje kot dolžina telomer, indeks krhkosti, osem epigenetskih ur in štirje drugi modeli strojnega učenja (ML) (C-indeks 0,757). Z vsakim letom, za katero je biološka starost presegla kronološko starost, se je tveganje za smrt povečalo za približno 5,5 %. Z istim pristopom so ocenili starost posameznih organov in napovedali bolezni teh organov.

Ure organov v kapljici krvi: Raziskovalci z univerze Stanford so v krvi 44.498 ljudi iz UK Biobank izmerili 2916 beljakovin.[2] Na podlagi teh beljakovin so z modeli strojnega učenja ocenili starost 11 organov in ljudi spremljali do 17 let. Več postaranih organov je bilo videti, večje je bilo tveganje smrti: 2,3-kratno pri dveh do štirih, 4,5-kratno pri petih do sedmih in 8,3-kratno pri osmih ali več postaranih organih. Mladostni možgani (razmerje ogroženosti 0,60) in mladosten imunski sistem (0,58) so bili povezani z daljšim življenjem, oboje skupaj pa z najdaljšim (0,44). Pomembno pa je, da so se starosti organov odzivale na življenjski slog in zdravila.

Ne smemo pozabiti na genomske podatke: Naši geni so del celotne slike. Pri skoraj pol milijona udeležencih UK Biobank so raziskovalci združili poligenske ocene tveganja za 22 bolezni s široko analizo izpostavljenosti okoljskim dejavnikom in dejavnikom življenjskega sloga (ekspozom) ter uro staranja na podlagi krvnih beljakovin, razvito s strojnim učenjem.[3] Genetsko tveganje je pojasnilo manj kot 2 odstotni točki razlik v umrljivosti, ekspozom pa 17. Geni so bili najpomembnejši pri demencah in raku dojk, prostate ter debelega črevesa in danke; izpostavljenost pa je bila najpomembnejša pri boleznih pljuč, srca in jeter. Genomske informacije nam povedo, kje začnemo, in osebni digitalni dvojček bi jih moral vključevati, vendar pa o naši prihodnosti v veliki meri odloča naš način življenja.

Vzorci glukoze, ki napovedujejo prihodnost: Temeljni model umetne inteligence je bil usposobljen na več kot 10 milijonih odčitkov glukoze iz kontinuiranega spremljanja glukoze (CGM) pri 10.812 odraslih, večinoma brez sladkorne bolezni.[4] Pri 580 odraslih, ki so jih spremljali mediano 11 let, je nekaj dni CGM ljudi razvrstilo glede na prihodnje tveganje bolje kot glikirani hemoglobin (HbA1c). V četrtini z največjim tveganjem je bilo 66 % novih primerov sladkorne bolezni in 69 % srčno-žilnih smrti; v četrtini z najmanjšim tveganjem pa je bilo 7 % primerov in nobene smrti. Model lahko tudi napove, kako se bo raven glukoze pri posamezniku odzvala na določen obrok.

Skupno sporočilo je spodbudno: biološka starost ni usoda, zapisana ob rojstvu. Je odčitek, odčitki pa se lahko spreminjajo.

Zaščitimo um: Umetna inteligenca, digitalni dvojčki in kognitivna dolgoživost

Dolgo življenje je radoživo le, če um ostane z nami. Umetna inteligenca zdaj zaznava staranje možganov leta pred odpovedjo spomina, digitalna orodja pa so ljudem že pomagala ohraniti kognitivne sposobnosti.

Slikanje možganov in hitrost staranja: Raziskava Dunedin je od rojstva spremljala 1037 Novozelandcev, rojenih v letih 1972–1973. Z uporabo 19 bioloških označevalcev, merjenih v 20 letih, so raziskovalci usposobili model, ki iz enega samega slikanja možganov z magnetno resonanco (MRI) razbere hitrost staranja osebe.[5] V drugih kohortah je hitrejše staranje napovedovalo kognitivno okvaro, krčenje možganov in napredovanje v demenco, pa tudi krhkost, kronično bolezen in smrt.

Ena noč spanja: Strojno učenje lahko starost možganov oceni tudi iz električne aktivnosti možganov med spanjem. Pri 7105 odraslih iz petih kohort je vsakih 10 let povečanja starosti možganov med spanjem nad koledarsko starostjo pomenilo 39-odstotno večje tveganje za demenco.[6] To je veljalo tudi ob upoštevanju starosti, spola, gena APOE4, izhodiščnih kognitivnih sposobnosti in drugih bolezni. Biološke ure na podlagi krvnih beljakovin kažejo v isto smer: posebej postarani možgani so prinašali tveganje za Alzheimerjevo bolezen, podobno eni kopiji gena APOE4, medtem ko so mladostni možgani ščitili toliko kot dve kopiji zaščitnega gena APOE2.

Digitalni dvojčki – preskušanje strategij pred preskušanjem na ljudeh: Digitalni dvojček je računalniški model, ki zrcali resnično osebo ali populacijo in se lahko uporablja za preizkušanje scenarijev »kaj če«. Raziskovalci so z globokim učenjem (DL) ustvarili digitalnega dvojčka vseh 753.905 starejših odraslih v Singapurju.[7] Brez aktivnega iskanja je 79,5 % ljudi s kognitivno okvaro ostalo nediagnosticiranih. Ciljano presejanje ljudi, starih 75 let ali več, ki jih je skrbelo za njihov spomin, je ta delež zmanjšalo na 48,3 %, pri čemer so stroški znašali približno 25 singapurskih dolarjev na novo diagnozo.

Digitalno usmerjanje, ki ohranja kognitivne sposobnosti: Preprečevanje je učinkovito, kadar je prilagojeno posamezniku in dolgoročno. V randomiziranem preskušanju 6104 Avstralcev, starih 55–77 let, z dejavniki tveganja za demenco, je osebno prilagojeno spletno usmerjanje na področju telesne dejavnosti, prehrane, kognitivne dejavnosti in razpoloženja v treh letih izboljšalo splošne kognitivne sposobnosti.[8] Izboljšanje je bilo očitno večje kot v kontrolni skupini (razlika 0,18 standardne enote, $P < 0{,}001$).

Naslednji korak te dele poveže: osebni digitalni dvojček. Združeval bi meritve možganov, krvi, glukoze in spanja, simuliral verjetni učinek vsakega ukrepa ter se posodabljal z vsako novo meritvijo. To še ni rutinska oskrba, vendar je bil zdaj objavljen že vsak od njenih gradnikov.

Ukrepanje: Kaj nas zdravila za sladkorno bolezen učijo o staranju

Dva razreda zdravil za sladkorno bolezen, agonisti receptorja za GLP-1 (GLP-1RA) in zaviralci natrij-glukoznega kotransporterja 2 (SGLT2i), upočasnjujeta staranje pri miših. Novejša generacija dvojnih ali večkratnih agonistov, ki delujejo na receptor za GLP-1 skupaj z receptorji za od glukoze odvisni insulinotropni polipeptid (GIP) in/ali glukagon, še dodatno znižuje raven glukoze in telesno maso. Pri ljudeh koristi teh zdravil najverjetneje izhajajo iz boljšega metabolizma, ne pa iz neposrednega pomlajevanja celic.

Ko se staramo, se nekatere celice prenehajo deliti, vendar ne odmrejo. Te senescentne celice sproščajo vnetne signale, ki poškodujejo sosednje celice. Nanje ciljata dve vrsti zdravil: senolitiki odstranijo senescentne celice, senomorfiki pa umirijo njihove škodljive signale, ne da bi jih ubili.

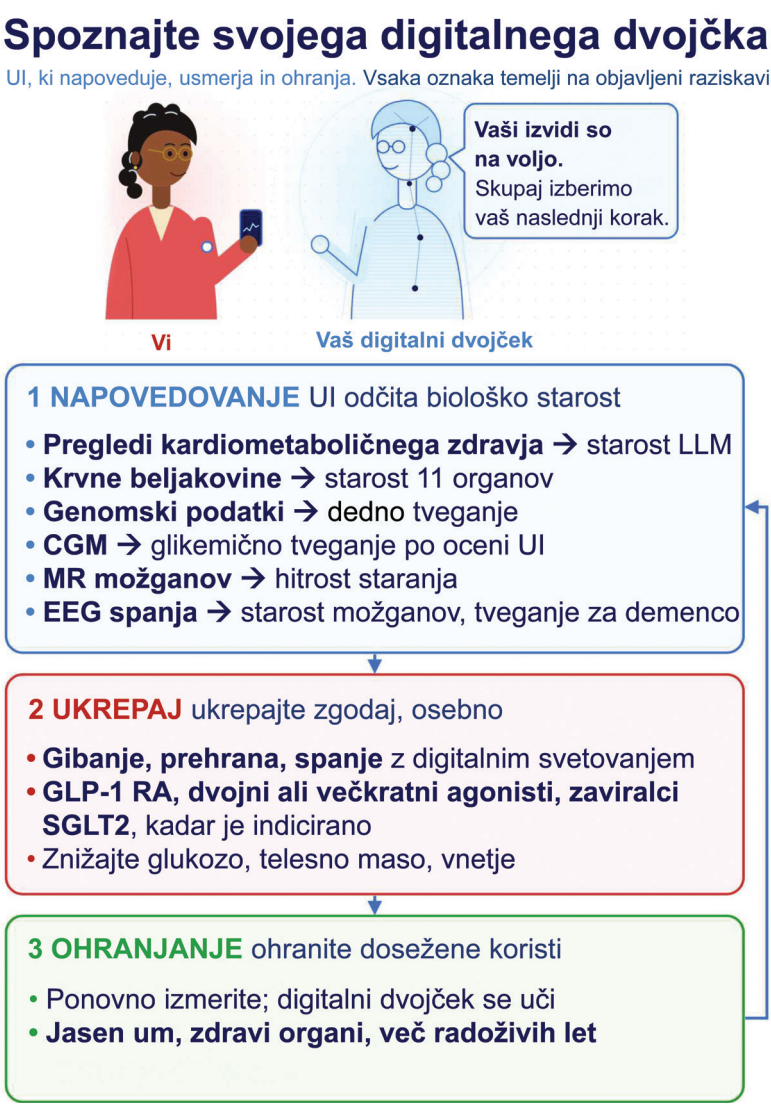
Pri miših – daljše življenje in manj senescentnih celic: Semaglutid, agonist receptorja za GLP-1, so dajali samicam miši, starim 20 mesecev, kar je za miš visoka starost.[9] V treh mesecih

je izboljšal telesno funkcijo in prostorski spomin, zmanjšal vnetje ter znižal označevalce celične senescence. Nadaljnje zdravljenje je mediano življenjske dobe podaljšalo s 742 na 834 dni, kar je približno 12-odstotno podaljšanje. V neposredni primerjavi je semaglutid dosegel številne koristi 24-odstotnega omejevanja kalorij ter se bolje odrezal pri raziskovanju, spominu in nadzoru glukoze.

Zaviralec SGLT2 kanagliflozin je zmanjšal število senescentnih celic v trebušni maščobi debelih miši ter omilil vnetje in presnovno bolezen.[10] Znižanje glukoze z inzulinom ni imelo tega učinka, zato korist ni bila le posledica nižje glukoze. Zdravilo je imunskemu sistemu pomagalo prepoznati in odstraniti senescentne celice, kar je posreden senolitični učinek, ter podaljšalo življenje prezgodaj starajočim se mišim, tudi ko se je zdravljenje začelo v njihovi srednji starosti.

Pri ljudeh: resnične koristi, skromnejši mehanizmi: Za zdaj še ni dokazov, da ta zdravila pri ljudeh odstranjujejo senescentne celice. Njihove koristi pri ljudeh je najbolje pojasniti s senomorfnimi in sistemskimi učinki: z nižjo ravnjo glukoze, manj telesne in visceralne maščobe, nižjim krvnim tlakom in manj vnetja. Atlas 175 zdravstvenih izidov pri približno 216.000 ameriških veteranih s sladkorno boleznijo je agoniste receptorja za GLP-1 povezal z manjšimi tveganji za demenco, kardiometabolno bolezen, zlorabo substanc in okužbe.[11] Pokazal je tudi večja tveganja za prebavne motnje in pankreatitis.

To so opazovalni podatki, strožji preizkus pa je kontrolirano preskušanje. Pri 3808 ljudeh, ki so že imeli zgodnjo Alzheimerjevo bolezen, peroralni semaglutid v dveh letih ni upočasnil kognitivnega upada.[12] Strokovnjaki se zdaj odkrito sprašujejo, ali so zdravila GLP-1 pravi geroterapevtiki ali učinkovita zdravila za debelost in njene posledice.[13] Za namen te knjige je praktični odgovor enak: najbolj pomagajo, če zdravljenje začnemo zgodaj, v kombinaciji z navadami, zaradi katerih vsako zdravilo deluje bolje.



Biološke ure, ki temeljijo na umetni inteligenci, in genomske informacije se stekajo v osebnega digitalnega dvojčka, ki pomaga izbrati najboljši ukrep; nove meritve sklenejo krog in digitalni dvojček se uči.

UI, umetna inteligenca; CGM, kontinuirano merjenje glukoze; EEG, elektroencefalogram; GLP-1 RA, agonist receptorja za glukagonu podobni peptid-1; LLM, veliki jezikovni modeli; MRI, magnetnoresonančno slikanje.

Vzdrževanje: Sklenjen krog, ne en sam korak

Radoživa dolgoživost ni tableta ali preiskava; je sklenjen krog. Merimo, kako hitro se staramo, ukrepamo glede na to, kar izvemo, nato pa znova merimo; z vsakim ciklom se naš digitalni dvojček nauči nekaj več o nas. Zaradi umetne inteligence je vsak tak cikel hitrejši, cenejši in bolj oseben, tako da so lahko dodatna leta bolj radoživa.

Poglavja, ki sledijo, ta proces spremenijo v vsakodnevne izbire: kako se gibati, jesti in spati, kdaj pomagajo zdravila ter kako uporabljati tehnologijo, ne da bi nam ta gospodovala. Vsako priporočilo temelji na podatkih. Kjer so podatki še pomanjkljivi, na to opozorimo.

In za konec – ali lahko upočasnimo svojo biološko uro in osrečimo svojega digitalnega dvojčka?

Za merjenje obsežnih prizadevanj, da bi človeško staranje upočasnili ali ga po možnosti celo zavrteli nazaj – na primer s pomlajevanjem timusa, senolitičnimi učinkovinami ali epigenetskim celičnim reprogramiranjem – so bile uvedene nove metrike za spremljanje hitrosti staranja, poimenovane biološke ure.[14] Ali se res približujemo trenutku, ko bomo lahko upravljali čas in svojo biološko uro?

Nobena raziskava še ni pokazala, da branje knjige zniža vašo biološko starost. Nobena pa ni pokazala niti, da je ne. Torej, ali lahko upočasnite svoje staranje in osrečite svojega digitalnega dvojčka? Začnite pri sebi, izvirniku. Digitalni dvojček se hitro uči. Obema želimo prijetno branje.

Seznam referenc

1. Li Y, *et al*. Large language model-based biological age prediction in large-scale populations. *Nat Med*. 2025;31:2977–90. doi:10.1038/s41591-025-03856-8

2. Oh HS-H, *et al*. Plasma proteomics links brain and immune system aging with healthspan and longevity. *Nat Med*. 2025;31:2703–11. doi:10.1038/s41591-025-03798-1

3. Argentieri MA, *et al*. Integrating the environmental and genetic architectures of aging and mortality. *Nat Med*. 2025;31:1016-25. doi:10.1038/s41591-024-03483-9

4. Lutsker G, *et al*. A foundation model for continuous glucose monitoring data. *Nature*. 2026;650:978–86. doi:10.1038/s41586-025-09925-9

5. Whitman ET, *et al*. DunedinPACNI estimates the longitudinal Pace of Aging from a single brain image to track health and disease. *Nat Aging*. 2025;5:1619–36. doi:10.1038/s43587-025-00897-z

6. Sun H, *et al*. Machine learning–based sleep electroencephalographic brain age index and dementia risk: an individual participant data meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2026;9(3):e261521. doi:10.1001/jamanetworkopen.2026.1521

7. Liew TM, *et al*. Cost-effective case-finding strategies for cognitive impairment with digital twin simulations. *Nat Health*. 2026;1:619–32. doi:10.1038/s44360-026-00076-3

8. Brodaty H, *et al*. An online multidomain lifestyle intervention to prevent cognitive decline in at-risk older adults: a randomized controlled trial. *Nat Med*. 2025;31:565-73. doi:10.1038/s41591-024-03351-6

9. Feng Y, *et al*. Late-life semaglutide treatment slows ageing and extends lifespan in female mice. *Nature*. 2026;657:469–76. doi:10.1038/s41586-026-10940-7

10. Katsuumi G, *et al*. SGLT2 inhibition eliminates senescent cells and alleviates pathological aging. *Nat Aging*. 2024;4:926–38. doi:10.1038/s43587-024-00642-y

11. Xie Y, *et al*. Mapping the effectiveness and risks of GLP-1 receptor agonists. *Nat Med*. 2025;31:951–62. doi:10.1038/s41591-024-03412-w

12. Cummings JL, *et al*. Efficacy and safety of oral semaglutide 14 mg (flexible dose) in earlystage symptomatic Alzheimer's disease (evoke and evoke+): two phase 3, randomised, placebo-controlled trials. *Lancet*. 2026;407:2167–79. doi: 10.1016/S0140-6736(26)00459-9

13. Peyer JG. Are GLP-1 receptor agonists gerotherapeutics or just treatments for obesity? *Nat Aging*. 2026;6:1344–1345. doi:10.1038/s43587-026-01165-46

14. Wyss-Coray T, Topol EJ. Biological aging clocks in health and disease. *Nat Med*. 2026;32(7): 2383-2394. doi: 10.1038/s41591-026-04495-3

Biološki označevalec staranja pri zdravi dolgoživosti

"V biologiji doslej še ni bilo najdeno nič, kar bi kazalo na neizogibnost smrti."

Richard Feynman

Uvod

Zakaj je staranje pomembno?

Staranje ni le minevanje časa; je zapleten biološki proces, imenovan »senescenca«. Ta proces predstavlja staranje s škodljivimi posledicami, pri katerem nakopičene spremembe v našem življenju povečujejo tveganje za smrt.[1] Ko govorimo o staranju, strokovne izraze pogosto uporabljamo nenatančno. Tako se izrazi pričakovana življenjska doba, dolgoživost, življenjska doba in obdobje zdravega življenja pogosto uporabljajo kot sopomenke (ali tesno povezani izrazi), čeprav to niso.

Občasno se lahko pričakovana življenjska doba in dolgoživost pri ljudeh ujemata. Ljudje v bogatejših državah imajo na primer podobno pričakovano življenjsko dobo, povprečno dolgoživost in povprečno življenjsko dobo. V zgodovini človeštva se je pričakovana življenjska doba podaljšala na več kot 70 let, najdaljša doslej zabeležena življenjska doba človeka pa je 122 let pri ženski in 116 let pri moškem.[2–4]

Znanstveni dokazi predstavljajo teoretični okvir za 120-letno mejo, saj sovpadanje več dejavnikov povzroča biološke omejitve življenjske dobe človeka, vključno z izgubo prožnosti pri približno 120–150 letih, izčrpavanjem celične energije, ki doseže vrh okoli 105. leta, krajšanjem telomer in eksponentnim naraščanjem umrljivosti po 113. letu.[5, 6] Ta teoretični okvir predpostavlja, da tudi posamezniki z optimalnimi genetskimi različicami za dolgoživost in ugodnimi okoljskimi dejavniki ne morejo preseči temeljne izgube sposobnosti za vzdrževanje homeostaze in tvorbo celične energije, ki določa biološke meje.

Ali lahko biološko staranje merimo?

Biološki označevalci so objektivno merljive značilnosti telesa, ki odražajo biološko stanje – bodisi fiziološko bodisi patološko. Biološki označevalec staranja je kazalnik biološke starosti, ki se razlikuje od kronološke starosti. Biološki označevalci staranja omogočajo vpogled v celično zdravje, kronično vnetje in splošno fiziološko prožnost.[7]

Vendar ob podrobnejšem proučevanju staranja v različnih državah opažamo, da ta proces zaradi notranjih in zunanjih dejavnikov ni homogen, kar razkriva zapleteno prepletanje bioloških omejitev ter okoljskih, socialno-ekonomskih in družbenopolitičnih vplivov. Čeprav ta heterogenost obstaja in odraža našo realnost, se bomo v tem poglavju osredotočili na intrinzične dejavnike, ki določajo našo biološko starostno mejo.

Biološki označevalci staranja

Eden glavnih dejavnikov pri zniževanju stopenj umrljivosti od rojstva do konca življenjske dobe je bil razvoj strategij proti nalezljivim boleznim, to podaljšanje pričakovane življenjske dobe pa ni bilo odvisno od sprememb hitrosti staranja. Vendar človeška življenjska doba doseže svojo zgornjo mejo, zato bi razumevanje ključnih celičnih in genetskih bioloških označevalcev staranja lahko pomenilo obljubo dolgoživosti.

Prepoznavanje značilnosti staranja vzpostavlja strukturiran okvir za povezovanje bioloških označevalcev z dinamiko biološkega upada. Ti biološki označevalci z leti postajajo vse izrazitejši, njihovo pojavljanje pa je mogoče eksperimentalno pospešiti, kadar je osnovna značilnost pretirano poudarjena. Če nanje delujemo ciljno, odpirajo terapevtske možnosti za upočasnitev, zaustavitev ali celo preobrat staranja. Vendar veliko tega ostaja na teoretični ravni in ni v celoti uveljavljeno v klinični praksi.

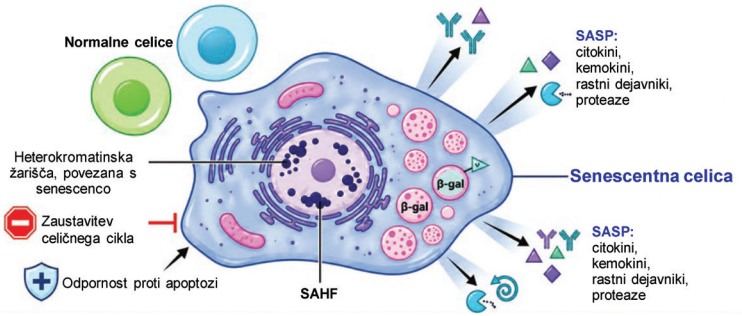
Biološki označevalci, povezani z značilnostmi staranja, imajo tri bistvene vloge: dokumentirajo časovno odvisno napredovanje upada, potrjujejo eksperimentalne modele pospešenega staranja in usmerjajo terapevtske ukrepe, namenjene blaženju starostno pogojenih sprememb.

Ta triada poudarja njihov pomen tako v mehanističnih raziskavah kot v translacijski znanosti o dolgoživosti. Ker pa biološki označevalci vplivajo drug na drugega, povezava med specifičnimi označevalci in značilnostmi ni absolutna.[8]

Celična senescenca je stanje stabilne, na splošno nepovratne zaustavitve celičnega cikla, ki se sproži kot odziv na celični stres in poškodbe celic.

Celična senescenca

Celična senescenca je stanje stabilne, na splošno nepovratne zaustavitve celičnega cikla, ki nastopi kot odziv na celični stres in poškodbe celic. Za to stanje so značilne morfološke in presnovne spremembe. Senescentne celice se povečajo in sploščijo, imajo povečano citoplazemsko zrnatost ter pogosto deformirano jedro. Hkrati pridobijo posebne značilnosti (slika 1) zaradi nezmožnosti ponovnega vstopa v celični cikel. Mitogene dražljaje posreduje aktivacija signalnih poti p16INK4a/Rb in/ali p53/p21WAF1. Povečana aktivnost β-galaktozidaze odraža povečano vsebnost lizosomov. Odpornost proti apoptozi povečujejo antiapoptotske poti senescentnih celic (SCAP), vključno z beljakovinami družine B-celičnega limfoma 2 (BCL-2), dodatno pa jo krepijo segmenti deoksiribonukleinske kisline (DNK) s spremembami kromatina, ki utrjujejo senescenco (DNA-SCARS). Presnovne spremembe in preoblikovanje kromatina sprožijo zvišane ravni reaktivnih kisikovih zvrsti (ROS) in epigenetske spremembe.[9, 10]



Na sliki so prikazane značilne lastnosti senescentne celice, med katerimi so sploščena morfologija, povečano jedro s SAHF, povečana vsebnost lizosomov in večja aktivnost ß-galaktozidaze, zaustavitev celičnega cikla, odpornost proti apoptozi in izločanje dejavnikov SASP. Za primerjavo so prikazane normalne celice. SAHF, s senescenco povezana žarišča heterokromatina; SASP, s senescenco povezan sekretorni fenotip.

Slika 1. Značilne lastnosti senescentne celice.

Poleg tega se pri teh celicah razvije s senescenco povezan sekretorni fenotip (SASP), pri čemer izločajo zapleteno mešanico molekul, ki spodbuja kronično vnetje nizke intenzivnosti, povezano s staranjem (vnetno staranje), in disfunkcijo tkiv.[9]

Celična senescenca je koristna, prisotnost takšnih celic pa uravnava imunski sistem, ki te poškodovane celice naravno odstranjuje. Ko imunski sistem s starostjo slabi, senescentne celice ostanejo nezaznane, njihovo kopičenje pa spodbuja in poslabšuje starostno pogojena stanja. Zaradi nenehnega kopičenja so senescentne celice ključna terapevtska tarča. Označevalci senescentnih celic, kot so p16, p21 ter sestavini SASP, interlevkin-6 (IL-6) in faktor rastne diferenciacije 15 (GDF-15), pomagajo pri ocenjevanju krhkosti in terapevtskem spremljanju v preskušanjih morebitnih ukrepov proti staranju.

Med potencialnimi prehranskimi dopolnili varnejše dolgoročne strategije omogočajo senolitiki (naravne spojine, zasnovane za selektivno odstranjevanje škodljivih senescentnih celic) in senomorfiki (terapevtske spojine, ki zavirajo škodljive vnetne izločke starajočih se celic, ne da bi jih uničile). Ti ukrepi prinašajo merljiva izboljšanja pri krhkosti, presnovni disfunkciji in modelih bolezni, povezanih s staranjem.[11]

Vendar so potrebne nadaljnje raziskave za potrditev varnosti in farmakokinetike, dokazovanje učinkovitosti, opredelitev ustreznih in zanesljivih meril izidov ter optimizacijo odmerjanja.[11]

Vnetni biološki označevalci

Vnetno staranje je kronično, nizkointenzivno in sistemsko vnetje, ki se razvija s starostjo ter ustvarja začarani krog, v katerem vnetne molekule, ki jih izločajo senescentne celice, poškodujejo zdrave celice. To škodljivo okolje oslabi imunski sistem, pospešuje biološko staranje in povečuje tveganje za starostno pogojene bolezni.

Fenotip vnetnega staranja sprožajo kopičenje molekularnih vzorcev, povezanih s poškodbami (DAMP), senescentne celice, imunosenescenca – naravni funkcijski upad imunskega sistema – mitohondrijska disfunkcija in prepustnost črevesja.[12] Ker pa so ti procesi ciklični, je težko določiti njihovo začetno in končno točko.

Najpomembnejši biološki označevalci vnetnega staranja so zvišane ravni C-reaktivnega proteina (CRP) in D-dimera, ki napovedujejo funkcijski upad in umrljivost.[13, 14]

Z diagnostičnega vidika so zvišani vnetni biološki označevalci povezani s kardiovaskularnimi boleznimi (KVB), sladkorno boleznijo, nevrodegeneracijo in rakom, zato so dragoceni za stratifikacijo tveganja in zgodnje odkrivanje starostno pogojenih stanj. Uporabni so kot prognostični označevalci, saj napovedujejo umrljivost in funkcijski upad pri starejših odraslih.

S terapevtskega vidika ti biološki označevalci usmerjajo ukrepe, namenjene zmanjševanju sistemskega vnetja. Farmakološke strategije vključujejo proticitokinska zdravljenja z zaviralci IL-6 in faktorja tumorske nekroze alfa (TNF-α), modulatorje signalne poti jedrnega faktorja kapa B (NF-κB) ter nova biološka zdravila, usmerjena v sestavine SASP. Ukrepi, povezani z življenjskim slogom, kot so omejevanje vnosa kalorij, telesna

vadba in dodajanje omega-3-maščobnih kislin ali polifenolov k prehrani, so se izkazali za učinkovite pri zniževanju ravni vnetnih označevalcev v krvnem obtoku.

V klinični praksi spremljanje vnetnih bioloških označevalcev predstavlja nadomestni opazovani dogodek za ocenjevanje učinkovitosti ukrepov, namenjenih podaljšanju obdobja zdravega življenja. Njihova vključitev v geriatrično prakso omogoča osebno prilagojene načrte zdravljenja, pomaga prepoznati posameznike z visokim tveganjem ter omogoča spremljanje terapevtskih izidov tako v kliničnih preskušanjih kot pri rutinski oskrbi. Potrebna pa so klinična preskušanja, usmerjena v specifične vnetne poti, da bi potrdili, ali zmanjšanje vnetja izboljša izide.[15]

Dolžina telomer

Telomere so zaščitna, ponavljajoča se zaporedja DNK na koncih linearnih kromosomov. Pri ljudeh so te ponovitve DNK sestavljene iz dolgih zaporedij TTAGGG, ki delujejo kot zaščitne kapice ter preprečujejo, da bi se kromosomi razgrajevali ali lepili drug na drugega. Vendar se število teh ponovitev ob vsaki celični delitvi zmanjšuje, saj mehanizem podvajanja DNK ne more kopirati celotnega zaporedja. Ko telomere postanejo kritično kratke, kromosomi izgubljajo zaščitno kapico, sproži se notranji signal in začne se apoptoza.

Krajšanje telomer je osrednji biološki označevalec staranja.[16] Dolžina telomer v levkocitih je specifično povezana z umrljivostjo zaradi vseh vzrokov, skrajšane telomere v monocitih pa kažejo na celično senescenco in prispevajo k oslabljeni fagocitni funkciji, kar je klinično pomembno.[14,17]

S terapevtskega vidika se dolžina telomer vse pogosteje proučuje kot opazovani dogodek pri ukrepih, usmerjenih v podaljšanje obdobja zdravega življenja. Strategije aktivacije telomeraze, vključno z eksperimentalnim genskim zdravljenjem

in nizkomolekularnimi aktivatorji, so obetavne za obnovo celovitosti telomer in upočasnitev replikativne senescence. Spremembe življenjskega sloga so povezane s počasnejšim krajšanjem telomer in predstavljajo dostopne preventivne ukrepe.[18]

Raziskava iz leta 2019 je pokazala, da so naravne spojine povečale aktivnost telomeraze v kulturah človeških mononuklearnih perifernih krvnih celic (PBMC). Testirane formulacije so vključevale izvleček *Centella asiatica* (08AGTLF), izvleček astragalusa (Nutrient 4), TA-65, oleanolno kislino (OA), maslinsko kislino (MA) in večhranilne mešanice. Domneva se, da bi te spojine lahko prinašale potencialne koristi pri upočasnjevanju staranja; vendar so za potrditev njihovih mehanizmov in terapevtskega pomena potrebna klinična preskušanja.[19]

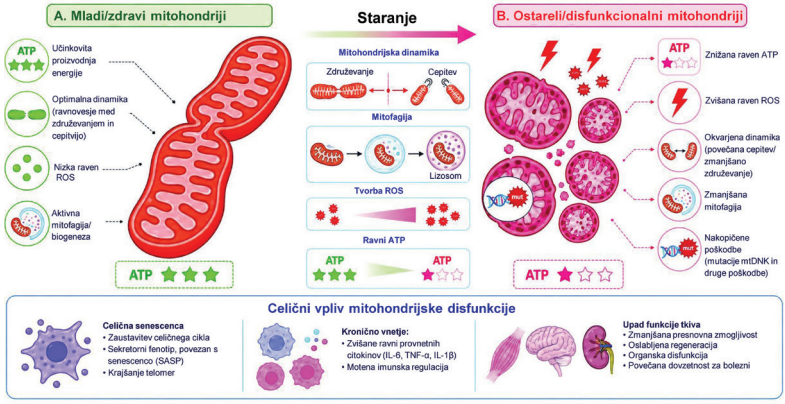
Čeprav je dolžina telomer dobro dokumentirana značilnost neepigenetskega staranja, zdravniški konsenz odsvetuje njeno uporabo kot rutinsko orodje v splošni populaciji. Glavni razlogi so pomanjkanje standardizacije metodologije in kliničnih smernic, ki bi določale natančno diagnozo ali specifično zdravljenje.[20]

Mitohondrijska funkcija

Mitohondrijska disfunkcija je opredeljena kot zmanjšana dihalna kapaciteta na mitohondrij in zmanjšan mitohondrijski membranski potencial, ki ju običajno spremlja povečana tvorba ROS.[21, 22] Ta disfunkcija ni le posledica staranja, temveč z več medsebojno povezanimi potmi aktivno pospešuje proces staranja (slika 2).[21, 22]

Poškodovani mitohondriji tvorijo presežek ROS, ki povzročajo oksidativne poškodbe beljakovin, DNK in lipidov, zmanjšujejo zaloge nikotinamid adenin dinukleotida (NAD^+) in ovirajo proizvodnjo celične energije.

Ti procesi ustvarjajo samostimulativne povratne zanke, ki spodbujajo celično senescenco, vnetno staranje in starostno povezane bolezni.



Slika 2. Starostno pogojene mitohondrijske spremembe.

Postopno slabšanje antioksidativnih obrambnih mehanizmov in mehanizmov nadzora kakovosti mitohondrijev omogoča, da se ti škodljivi cikli s starostjo pospešijo, zaradi česar je mitohondrijska disfunkcija hkrati biološki označevalec in terapevtska tarča za ukrepe pri upočasnjevanju staranja.

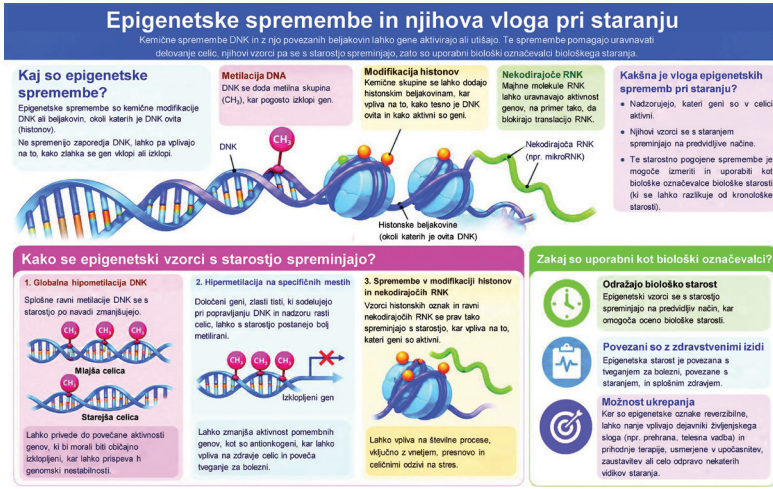
Ukrepi, povezani z življenjskim slogom, ostajajo zanesljive nefarmakološke strategije za izboljšanje mitohondrijske učinkovitosti.

V klinični praksi spremljanje bioloških označevalcev mitohondrijske funkcije zdravnikom omogoča oceno učinkovitosti farmakoloških ukrepov in ukrepov, in povezanih z življenjskim slogom, spremljanje napredovanja bolezni ter prilagajanje strategije zdravljenja posamezniku. Njihova vključitev v klinično prakso zdravje mitohondrijev postavlja za temelj zdrave dolgoživosti.[22]

Številna prehranska dopolnila, kot sta nikotinamid mononukleotid (NMN) in nikotinamid ribozid (NR), se uporabljajo kot predhodniki NAD^+ za obnovo celičnih zalog energije.[23] Ugotovljeno je bilo, da urolitin A, aktivator mitogenov, izboljšuje mitohondrijsko in celično zdravje pri ljudeh.[24] Spojine, ki aktivirajo sirtuine, spodbujajo mitohondrijsko biogenezo in avtofagijo ter vzdržujejo dolgoročno celično homeostazo. Vendar ukrepi, povezani z življenjskim slogom, ostajajo trdne nefarmakološke strategije za izboljšanje mitohondrijske učinkovitosti.[22]

Epigenetski biološki označevalci

Pospešeno epigenetsko staranje (EAA) nastopi, ko biološka starost presega kronološko starost. Ti vzorci temeljijo na profilu metilacije DNK in so močni napovedniki starostno pogojenih bolezni, kognitivnega upada in tveganja umrljivosti.[25]



Slika 3. Epigenetski biološki označevalci staranja.

Proces metilacijskega staranja, ki se začne v zarodku in sčasoma počasi napreduje, povzroči delno spremembo osnovnega vzorca modifikacije genoma. Vendar metilacijski otoki *de novo* ustvarjajo značilen vzorec, ki s staranjem postaja vse izrazitejši.[26] Epigenetski profil ni nespremenljiva lastnost kot genetski profili; nanjo lahko vplivajo tako zunanji kot notranji dejavniki (slika 3).

Metilacijske ure DNK

Metilacijske ure DNK so epigenetski biološki označevalci, ki napovedujejo biološko starost z merjenjem vzorcev metilacije na specifičnih mestih CpG, tj. ostankih citozina, ki jim sledi gvanin, po celotnem genomu. Te s starostjo pogojene spremembe so skladne med posamezniki ter se razlikujejo med tkivi in vrstami celic, zaradi česar lahko ure odražajo tako kronološko kot biološko starost.[27]

Najbolje dokumentirana specifična mesta metilacije so beljakovina 2 za podaljševanje zelo dolgoverižnih maščobnih kislin (Elovl2), pri katerem hipermetilacija spodbuja staranje s sprožanjem stresa endoplazemskega retikuluma in mitohondrijske disfunkcije, ter metilacija mitohondrijske DNK v regiji izpodrivne zanke (D-loop) in dehidrogenaze 6 nikotinamid adenin dinukleotida (NADH), ki je povezana z inzulinsko odpornostjo in presnovno disfunkcijo.[27]

Obstajata dve različni generaciji metilacijskih ur DNK:

1. **Metilacijske ure DNK prve generacije napovedujejo kronološko starost in temeljijo na teoretičnem izhodišču**, da se metilacija s kronološko starostjo povečuje. V tem primeru je pri posameznikih iste kronološke starosti višja starost po uri povezana s povečanim tveganjem umrljivosti.

2. **Ure druge generacije temeljijo na analizi tveganja umrljivosti in vključujejo informacije iz napovedi fizioloških parametrov na podlagi metilacije DNK.** Ta vrsta metilacijske ure DNK je natančnejša pri napovedovanju obolevnosti in umrljivosti ter ima večji potencial za preizkušanje ukrepov pri upočasnjevanju staranja.

Epigenetski biološki označevalci se uporabljajo kot posredni ali sekundarni opazovani dogodki v kliničnih preskušanjih zdravljenj za upočasnjevanje staranja. Dokazano je bilo, da ukrepi, kot so omejevanje vnosa kalorij, rapamicin, dodajanje NAD^+ in spremembe življenjskega sloga, delno ponastavijo vzorce metilacije DNK, kar lahko preobrne starostno pogojene spremembe.

Klinična preskušanja z uporabo epigenetskih bioloških označevalcev staranja so pokazala, da lahko ti ukrepi znižajo biološko starost, merjeno z metilacijskimi urami DNK. Sistematični pregled iz leta 2026 je zajel 41 študij na ljudeh, ki so preizkušale ukrepe, usmerjene v epigenetske ure naslednje generacije, in pokazal, da telesna vadba, prehrana, bogata z rastlinskimi živili, agonisti receptorjev za glukagonu podoben peptid-1 (GLP-1) (npr. semaglutid), omejitev vnosa kalorij, omega-3-maščobne kisline in pitavastatin znižujejo epigenetsko starost, NR, dehidrogenaza (NADH) 6, rapamicin in senolitiki pa ne kažejo zaznavnega učinka.[28]

Profili izražanja genov in transkriptomske spremembe

Staranje kot naravni proces sproža transkriptomsko preoblikovanje v populacijah imunskih celic, ki se kaže z izgubo celične identitete, povečanimi vnetnimi signali in imunosenescenco.[29, 30]

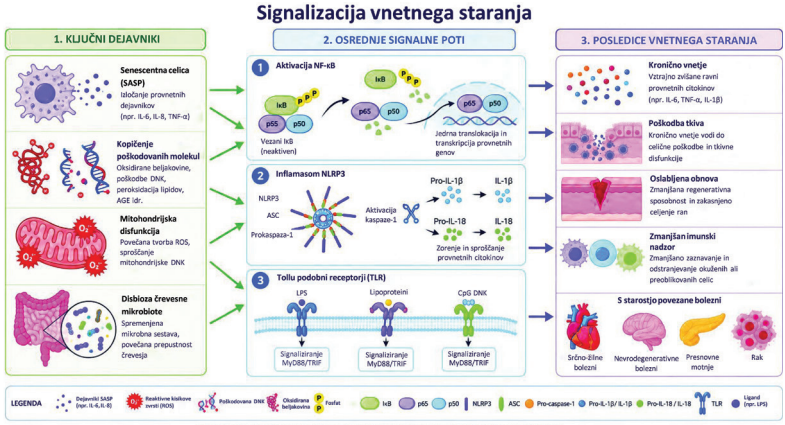
Izguba celične identitete

Postopna izguba celične identitete odraža povečano celično heterogenost. Ta pojav enako poteka pri moških in ženskah, ključne signalne poti, ki spodbujajo aktivacijo in matičnost, pa so v staranih celicah T oslabljene. Čeprav je znanstvenih dokazov malo, je nekaj študij pokazalo, da imajo provnetne celice T CD8+ in citotoksični limfociti T CD4+ pri starejših posameznikih močneje izražene vnetne in citotoksične značilnosti.[29]

Izražanje genov pri vnetnem staranju

Za staranje je značilna povečana vnetna aktivnost v imunskih celicah, zlasti v efektorskih populacijah (slika 4). Ključne signalne poti profila vnetnega staranja vključujejo signalizacijo mitogen-aktivirane protein kinaze (MAPK), signalizacijo TNF-α prek NF-κB ter povečano izražanje IL-6 in IL-8, ki sta osrednji sestavini SASP.

S staranjem se poveča število visoko specializiranih monocitov, ki aktivno izražajo visoke ravni IL-1β (monociti z visokim izražanjem IL1β). Pri krhkih starejših posameznikih je pogosto izražen ta senescentni fenotip monocitov, kar prispeva k sistemskemu vnetju in oslabljenemu uravnavanju imunskega odziva.



Slika 4: Genetske različice, povezane z dolgoživostjo.

Le za dva gena je bila v več neodvisnih populacijah in študijah dosledno potrjena povezanost z dolgoživostjo človeka. Čeprav so velikosti učinka v literaturi skromne, kažejo, da je dolgoživost izrazito poligenska lastnost.[29, 31–34]

Za staranje je značilna povečana vnetna aktivnost v imunskih celicah, zlasti v efektorskih populacijah.

Gen za apolipoprotein E

Gen za apolipoprotein E (APOE) vpliva na dolgoživost s svojim delovanjem na zdravje srca in žilja, presnovo lipidov, vnetje in nevrodegeneracijo. Gen APOE ima tri glavne alele: ε2, ε3 in ε4. APOE ε2 je povezan z daljšo življenjsko dobo in zaščito pred starostno pogojenimi boleznimi, zlasti srčno-žilnimi boleznimi in Alzheimerjevo boleznijo. Alel APOE ε3 je najpogostejši in velja za »nevtralni« alel glede tveganja za bolezni. APOE ε4 je v različnih populacijah povezan z zmanjšano dolgoživostjo, njegovi učinki pa so enako škodljivi pri obeh spolih.[31]

V randomizirani študiji z ukrepi iz leta 2020 so preverjali, ali bi lahko razkritje genotipa APOE v kombinaciji z usmeritvami glede življenjskega sloga spodbudilo bolj zdravo vedenje pri 188 finskih udeležencih. Avtorji so ugotovili, da so bila pri nosilcih alela ε4 sčasoma nihanja deležev nasičenih maščob v plazmi manjša ter da so imeli nižje vrednosti C-peptida in CRP, kar kaže na različne presnovne odzive. Vendar se nosilci alela ε4 niso bistveno bolje odzivali na usmeritve glede življenjskega sloga kot nenosilci.[35]

Gen Forkhead Box O3

Gen Forkhead Box O3 (FOXO3) kodira transkripcijski dejavnik v signalni poti inzulina/inzulinu podobnega rastnega faktorja 1 (IGF-1), ki uravnava odpornost proti stresu, presnovo in celično homeostazo.[31, 36, 37] Ko so ravni inzulina ali IGF-1 nizke, se FOXO3 aktivira. Aktivacija FOXO3 poveča odpornost proti stresu, izboljša popravljanje DNK, okrepi avtofagijo, zmanjša oksidativni stres in optimizira presnovo. V tem primeru je mehanizem dolgoživosti odvisen od vpliva na izražanje genov, ne pa od aktivnosti beljakovin.

Metaanalize in sistematični pregledi kažejo, da lahko prisotnost alelov FOXO3 pri dolgoživih posameznikih pripomore k boljšemu zdravju in prispeva k podaljšani življenjski dobi.

Metaanalize in sistematični pregledi kažejo, da lahko prisotnost alelov FOXO3 pri dolgoživih posameznikih pripomore k boljšemu zdravju in prispeva k podaljšani življenjski dobi.[31, 36] Ta povezava kaže, da imajo posamezniki z zaščitnimi različicami FOXO3 morda genetsko prednost, vendar se to znanje še ne odraža v izvedljivih kliničnih ukrepih. Ni potrjenih ukrepov za neposredno povečanje aktivnosti FOXO3 pri ljudeh, saj terapevtsko uravnavanje funkcije FOXO3 ostaja na eksperimentalni ravni.[35]

Druge genske različice

V strokovni literaturi so bile z izjemno dolgoživostjo pri posameznikih, starejših od 85 let, povezane tudi druge genske različice:[31]

Insercijsko-delecijski polimorfizem **angiotenzin pretvarjajočega encima** (**ACE**) (rs4340) je značilno povezan z dolgoživostjo, verjetno z učinki na srčno-žilni sistem.

Klotho, znan kot »beljakovina za upočasnjevanje staranja«, ki ga kodira gen KL, se sintetizira v ledvicah in možganih ter deluje kot zaviralec staranja, vključen v homeostazo kalcija, presnovo vitamina D in odpornost proti oksidativnemu stresu. Različica KL-VS je povezana z izjemno dolgoživostjo.

Polimorfizem rs1800795 v IL-6 kaže značilno povezavo z dolgoživostjo. IL-6 je ključni vnetni citokin, genetske različice, ki vplivajo na njegovo izražanje, pa vplivajo na vnetno staranje in tveganje za s starostjo pogojene bolezni.

V študijah genomske povezanosti so bili prepoznani novi kandidati, ki jih je treba še dodatno potrditi.[36] To velja za molekulo celične adhezije 2 (CADM2) in podenoto 2 kainatnega ionotropnega glutamatnega receptorja (GRIK2).

Trenutni dokazi kažejo na omejeno praktično uporabo večine genetskih različic, povezanih z dolgoživostjo, saj so njihovi učinki majhni, odvisni od konteksta in jih ni mogoče neposredno uravnavati.

Opažene majhne velikosti učinka pomembnih različic, povezanih z dolgoživostjo, kažejo, da k izjemni dolgoživosti prispeva veliko genov z majhnim vplivom, kar je skladno z drugimi poligenskimi lastnostmi. Pri ljudeh nobena posamezna genetska različica občutno ne podaljša življenjske dobe. Vendar lahko razumevanje teh različic pomaga pri razvoju osebno prilagojenih ukrepov, povezanih z življenjskim slogom, in pri stratifikaciji tveganja.

Prihodnja usmeritev na področju integrativnih sistemov bioloških označevalcev

Multiomični pristopi

Združevanje različnih bioloških ravni, kot so genomika, transkriptomika in metabolomika, je izjemno pomembno za razumevanje molekularnih mehanizmov staranja, ki bi jih pri preučevanju le ene ravni lahko spregledali. Raziskave, ki temeljijo na študijah povezav na ravni transkriptoma (TWAS), na primer premoščajo vrzel med genetskimi različicami in izražanjem genov ter opredeljujejo gene z visoko stopnjo zanesljivosti, kot so FLOT1, KPNA4 in TMX2, ki so povezani z EAA.[38] Podoben pristop se uporablja pri metabolomičnih sistemih: Mendelska randomizacija je statistična metoda, ki se uporablja za oceno vzročnega učinka metabolitov v krvnem obtoku. Ta pristop je razkril negativen vpliv lipoproteinov, ki niso lipoproteini visoke gostote, in sorodnih lipoproteinov na multivariatno dolgoživost, čeprav ti niso nujno pospešili epigenetskih ur.[38]

Celostni pogled na biološke procese omogoča celovito razumevanje zdrave dolgoživosti.

Sestavljeni indeksi, ki združujejo več meritev, vključno z indeksom žilnega staranja, indeksom krhkosti in biološko starostjo po Klemeru in Doubalu, omogočajo natančnejše ocene biološke starosti kot posamezni biološki označevalci. Ta orodja se vse pogosteje uporabljajo za ocenjevanje učinkovitosti ukrepov in za stratifikacijo tveganja za starostno pogojene bolezni. Celostni pogled na biološke procese omogoča celovito razumevanje zdrave dolgoživosti. Signalizacija inzulina, mitohondrijska disfunkcija in celični stresni odzivi se razlikujejo med fenotipi staranja. Razumevanje transkriptomike in metabolomike bi lahko pomagalo razumevanju funkcijske ravni: proteoma, na katerega navsezadnje deluje večina zdravil.

Digitalna orodja in orodja umetne inteligence kot pomoč pri razumevanju staranja

Strojno učenje (ML) in umetna inteligenca (UI) sta preoblikovala raziskave dolgoživosti, saj omogočata natančno modeliranje biološke starosti in krhkosti z vključevanjem obsežnih naborov podatkov o bioloških označevalcih v napovedne okvire, ki po natančnosti presegajo kronološko starost.[39]

Ti modeli pomagajo prepoznati posameznike, pri katerih poteka pospešeno staranje, usmerjajo osebno prilagojene ukrepe in se uporabljajo kot nadomestni opazovani dogodki za ocenjevanje zdravljenj za upočasnjevanje staranja. Z uporabo tehnik razložljive umetne inteligence (XAI) – metod, ki strokovnjakom omogočajo, da razumejo rezultate zapletenih modelov strojnega učenja, jim zaupajo in jih upravljajo – lahko raziskovalci razlagajo, kateri biološki označevalci najmočneje vplivajo na napovedi staranja, s čimer izboljšujejo preglednost in klinično zaupanje. Čeprav so ta orodja še v razvoju, je bil dosežen določen napredek pri teoretičnih in konceptualnih okvirih, vključno z odkritjem novih bioloških označevalcev staranja, kot sta cistatin C in glikirani hemoglobin (HbA1c), ter integriranim modelom, ki zajame staranje in učinke ukrepov za uravnavanje življenjske dobe, tako da umetno inteligenco usposablja na metazbirki podatkov večtkivnih ur normalizirane starosti in pričakovane umrljivosti.[40]

Vendar omejitve ostajajo. Številni modeli strojnega učenja delujejo kot »črne skrinjice«, zaradi česar je njihovo notranje sklepanje nepregledno in ga je v kliničnih okoljih težko potrditi. Ključni omejitvi ostajata kakovost in raznolikost podatkov. Raziskave, ki povezujejo krhkost in napovednike biološke starosti, so še vedno redke, kar omejuje celovit vpogled v njihove skupne mehanizme. Razvoj standardiziranih analitičnih okvirov in usklajenih naborov bioloških označevalcev je bistven za premagovanje teh izzivov in za popolno izkoriščenje potenciala umetne inteligence v znanosti o staranju.

Prihodnje usmeritve na področju bioloških označevalcev staranja

Biološki označevalci staranja vse bolj usmerjajo preventivno medicino, razvoj zdravil in osebno prilagojena zdravljenja.[41]

Klinična uporabnost bioloških označevalcev staranja

Dokazano je, da ukrepi za upočasnjevanje staranja, kot so omejevanje vnosa kalorij, rapamicin in modeli s pomanjkanjem rastnega hormona (pritlikavost), upočasnijo epigenetske ure in preobrnejo do 40 % starostno pogojenih sprememb metilacije DNK, kar dokazuje možnost uravnavanja bioloških označevalcev staranja.

Razumevanje upada delovanja mitohondrijev je pripeljalo do razvoja več ciljno usmerjenih strategij. Antioksidanti, usmerjeni v mitohondrije, kot je MitoQ, nevtralizirajo reaktivne kisikove zvrsti neposredno pri njihovem viru, predhodniki NAD^+, kot sta NMN in NR, pa so zmerno obetavni pri obnavljanju celične presnove. Aktivatorji mitofagije, vključno z urolitinom A, pospešujejo odstranjevanje poškodovanih mitohondrijev, presnovni ukrepi, kot so omejevanje vnosa kalorij, občasno postenje in redna telesna vadba, pa izboljšujejo učinkovitost mitohondrijev ter zmanjšujejo oksidativni stres. Poleg tega spojine, ki aktivirajo sirtuine (STAC), spodbujajo avtofagijo in mitohondrijsko biogenezo ter pomagajo vzdrževati celično homeostazo.

Na področju celične senescence prenos v klinično prakso napreduje z več preskušanji senolitičnih zdravljenj, zasnovanih za selektivno odstranjevanje senescentnih celic.[10, 17, 42] Ta preskušanja lahko predstavljajo prihodnje zdravljenje starostno pogojenih bolezni, vključno z aterosklerozo, osteoartrozo, osteoporozo, rakom, sladkorno boleznijo, nevrodegenerativnimi boleznimi, srčno-žilnimi boleznimi, jetrno steatozo, kronično obstruktivno pljučno boleznijo (KOPB), idiopatsko pljučno fibrozo (IPF) in starostno degeneracijo makule (SDM).[10, 42]

Sistemi ciljane dostave, kot so nanodelci, konjugati protiteles in zdravil ter predzdravila, specifična za senescentne celice, so namenjeni koncentriranju senolitikov v prizadetem tkivu.[43] Razvijajo se imunoterapevtske strategije, vključno s celicami T s himernim antigenskim receptorjem (CAR), cepivi in zaviralci kontrolnih točk, za prepoznavanje in odstranjevanje senescentnih celic. Kombinirana zdravljenja, ki senolitike združujejo s senomorfiki ali jih povezujejo s spodbujevalci delovanja mitohondrijev in NAD^+, lahko omogočijo sinergistične geroprotektivne učinke.[10, 42]

Klinične ugotovitve genetike dolgoživosti kažejo na osrednji pomen zdravja srca in žilja. Geni, kot so APOE, ACE in IL-6, so močno povezani z izjemno dolgoživostjo, kar potrjuje predpostavko, da lahko ukrepi, usmerjeni v dejavnike tveganja za srčno-žilne bolezni, prinesejo znatne koristi tako za obdobje zdravega življenja kot tudi za celotno življenjsko dobo.[33, 44]

Dostavni sistemi morajo prav tako zagotoviti zadostno prodiranje v tkiva, hkrati pa čim bolj zmanjšati sistemsko toksičnost.

Kljub tem obetavnim rezultatom ostajajo izzivi, med katerimi so pomanjkanje enega samega zanesljivega biološkega označevalca, heterogenost senescentnih celic v različnih tkivih ter potreba po optimiziranih strategijah odmerjanja, ki zagotavljajo ravnovesje med učinkovitostjo in varnostjo. Dostavni sistemi morajo prav tako zagotoviti zadostno prodiranje v tkiva, hkrati pa čim bolj zmanjšati sistemsko toksičnost.

Še en ključni dejavnik pri prenosu ukrepov za upočasnjevanje staranja v klinično prakso je razlika v pričakovani življenjski dobi med ženskami in moškimi, ki jo delno pojasnjujeta genetska asimetrija – en sam kromosom X pri moških poveča dovzetnost za bolezni, vezane na kromosom X – ter antagonistična pleiotropija, pri kateri so aleli, koristni za en spol, lahko škodljivi za drugega.[45] Poleg tega lahko asimetrično dedovanje mitohondrijske DNK (mtDNA) prispeva k večjemu oksidativnemu stresu in pospešenemu staranju pri moških.[45]

Prihodnje raziskave morajo vključevati spolno in etnično raznolikost, izpopolniti zasnovo študij ter vključiti multiomične pristope za poglobitev razumevanja genetskih temeljev dolgoživosti človeka.

Gensko zdravljenje in obeti za podaljšanje obdobja zdravega življenja

Nedavni napredek na področju genskega zdravljenja odpira obetavne možnosti za podaljšanje obdobja zdravega življenja s ciljnim delovanjem na temeljne mehanizme celičnega propadanja. Eksperimentalne raziskave z uporabo virusnih vektorjev za povečano izražanje genov, vključenih v vzdrževanje telomer (TERT), popravljanje DNK (FOXO3, SIRT6), presnovno uravnavanje in celično zaščito (KL), so pri živalskih modelih privedle do izboljšanja zdravja in podaljšanja življenjske dobe.[46] Reprogramiranje staranja se nanaša na pomlajevanje somatskih celic po starostno pogojenem upadu brez prehoda skozi embrionalno stopnjo. Ta proces delnega epigenetskega reprogramiranja uravnavajo tako imenovani Yamanakovi dejavniki: transkripcijski faktor, ki veže oktamer (OCT) 3/4, transkripcijski dejavnik SRY-box (SOX) 2, Krüpplovemu podoben dejavnik (KLF) 4 in celični onkogen mielocitomatoze (c-MYC).[47] Ta pristop je v predkliničnih modelih obnovil značilnosti mladih celic in izboljšal delovanje tkiv.

Nedavni napredek na področju genskega zdravljenja odpira obetavne možnosti za podaljšanje obdobja zdravega življenja s ciljnim delovanjem na temeljne mehanizme celičnega propadanja.

Gensko urejanje z uporabo metode gruč enakomerno razmaknjenih kratkih palindromnih ponovitev (CRISPR), izpeljane iz bakterijskih sistemov, so uspešno uporabili za zdravljenje redke genetske motnje ciklusa sečnine pri dojenčku[48] in za zdravljenje dedne transtiretinske amiloidoze, napredujoče smrtonosne motnje zvijanja beljakovin, pri 36 prizadetih posameznikih.[49] CRISPR so pri ljudeh uporabili tudi za

zdravljenje hemoglobinopatij, kot sta srpastocelična bolezen in β-talasemija.[50] Te študije sodijo med prve dokaze pri ljudeh o varni in osebno prilagojeni uporabi tehnologije CRISPR.

Raziskave izjemno dolgoživih vrst, vključno z golimi peskarji in grenlandskimi kiti, razkrivajo dodatne zaščitne genetske mehanizme. Začetna klinična uporaba, vključno z genskim urejanjem za znižanje holesterola LDL,[51] dokazuje terapevtsko izvedljivost. Kljub temu podaljšanje obdobja zdravega življenja pri ljudeh z genskim zdravljenjem še ni dokazano. Med izzivi so učinkovita dostava genov v različna tkiva, imunski odzivi, tveganje za nastanek raka in dolgoročna varnost.

Javno zdravje in politika

Svetovni demografski trendi razkrivajo korenit premik, saj upadanje stopnje rodnosti in daljšanje pričakovane življenjske dobe vodita v hitro staranje prebivalstva. Po podatkih Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) bo do leta 2050 število ljudi, starejših od 65 let, dvakrat večje od števila otrok, mlajših od pet let.[52] Ta preobrazba prinaša zahtevne izzive za javno zdravje, ki zahtevajo usklajeno večsektorsko ukrepanje.

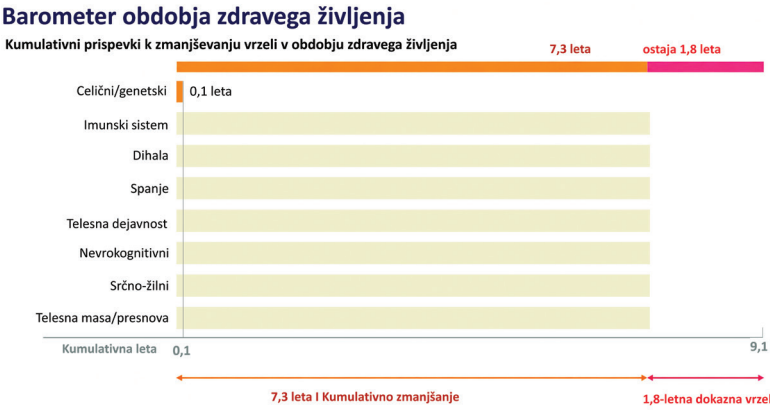
Starejši odrasli se spoprijemajo z vse večjim bremenom kroničnih bolezni in sočasne obolevnosti, pri čemer med zdravstvenimi izidi prevladujejo nenalezljive bolezni, kot so bolezni srca, možganska kap, sladkorna bolezen in demenca. Hkrati se sistemske vrzeli v oskrbi poglabljajo, saj pomanjkanje formalnih in neformalnih oskrbovalcev, visoki stroški in zastarela infrastruktura ogrožajo dolgotrajno oskrbo.[53]

Ukrepi javnih politik, ki temeljijo na dokazih, poudarjajo potrebo po celovitih strategijah, ki povezujejo zdravstveno varstvo, infrastrukturo in socialne sisteme.

Oskrba ob koncu življenja zahteva večji poudarek na vnaprejšnjem načrtovanju in paliativnih storitvah v skupnosti, kar bi več ljudem omogočilo, da mirno umrejo doma in ne v bolnišnici.

Proaktivni in povezovalni pristopi, ki se teh izzivov lotevajo celostno, bodo družbam omogočili, da poskrbijo za potrebe starajočega se prebivalstva, hkrati pa prepoznajo in izkoristijo prednosti ter prispevke starejših odraslih.





Seznam referenc

1. De Winter G. Staranje kot bolezen. *Med Health Care Philos*. 2015;18(2):237–43. doi:10.1007/S11019-014-9600-Y

2. Roser M. The rise of maximum life expectancy. *Our World in Data* [Internet]. 2020 [cited 2026 Jul 8]. Na voljo na: https://ourworldindata.org/the-rise-of-maximum-life-expectancy

3. Blagosklonny M V. No limit to maximal lifespan in humans: how to beat a 122-year-old record. *Oncoscience*. 2021;8:110–9. doi:10.18632/ONCOSCIENCE.547

4. Oeppen J, *et al*. Demography. Broken limits to life expectancy. Science. 2002;296(5570):1029–31. doi:10.1126/SCIENCE.1069675

5. Pyrkov T V, *et al*. Longitudinal analysis of blood markers reveals progressive loss of resilience and predicts human lifespan limit. *Nat Commun*. 2021;12(1):2765. doi:10.1038/S41467-021-23014-1

6. Kitazoe Y, *et al*. Biological evidence of the life expectancy limit in human aging. *Geroscience*. 2026. doi:10.1007/S11357-026-02194-Y

7. Vasto S, *et al*. Biomarkes of aging. *Front Biosci (Schol Ed)*. 2010;2(2):392–402. doi:10.2741/S72

8. Hartmann A, *et al*. Ranking Biomarkers of Aging by Citation Profiling and Effort Scoring. *Front Genet*. 2021;12:686320. doi:10.3389/FGENE.2021.686320/FULL

9. Varela-Eirín M, *et al*. Cellular senescence. *Current Biology*. 2022;32(10):R448–52. doi:10.1016/j.cub.2022.04.003

10. Zhang L, *et al*. Cellular senescence: a key therapeutic target in aging and diseases. *J Clin Invest*. 2022;132(15):e158450. doi:10.1172/JCI158450

11. López-Otín C, *et al*. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023;186(2):243–78. doi:10.1016/J.CELL.2022.11.001

12. Müller L, *et al*. Immunosenescence and inflammaging: Mechanisms and modulation through diet and lifestyle. *Front Immunol*. 2025;16:1708280. doi:10.3389/FIMMU.2025.1708280

13. Soto-Perez-de-Celis E, *et al*. Functional versus chronological age: geriatric assessments to guide decision making in older patients with cancer. *Lancet Oncol*. 2018;19(6):e305–16. doi:10.1016/S1470-2045(18)30348-6

14. Hamczyk MR, *et al*. Biological Versus Chronological Aging: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(8):919–30. doi:10.1016/j.jacc.2019.11.062

15. Chen D, *et al*. Association between the inflammageing biomarkers and clinical outcomes amongst the community-dwelling middle-aged and older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2025;110:102811. doi:10.1016/j.arr.2025.102811

16. Bekaert S, *et al*. Telomere length versus hormonal and bone mineral status in healthy elderly men. *Mech Ageing Dev*. 2005;126(10):1115–22. doi:10.1016/j.mad.2005.04.007

17. Zanders L, *et al*. Cellular Senescence, Inflammaging and Cardiovascular Disease. *Immunol Rev*. 2026;337(1):e70084. doi:10.1111/IMR.70084;WGROUP:STRING:PUBLICATION

18. Cheng F, *et al*. Diabetes, metabolic disease, and telomere length. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(2):117–26. doi:10.1016/S2213-8587(20)30365-X P

19. Tsoukalas D, *et al*. Discovery of potent telomerase activators: Unfolding new therapeutic and anti-aging perspectives. *Mol Med Rep*. 2019;20(4):3701–8. doi:10.3892/MMR.2019.10614

20. Makarova JA, *et al*. Methods for telomere length measurement: an update on current technologies and emerging approaches. *Front Mol Biosci*. 2025;12:1725112. doi:10.3389/FMOLB.2025.1725112

21. Miwa S, *et al*. Mitochondrial dysfunction in cell senescence and aging. *J Clin Invest*. 2022;132(13):e158447. doi:10.1172/JCI158447

22. Somasundaram I, *et al*. Mitochondrial dysfunction and its association with age-related disorders. *Front Physiol*. 2024;15:1384966. doi:10.3389/FPHYS.2024.1384966 P

23. Shalender B, *et al*. Nicotinamide Adenine Dinucleotide in Aging Biology: Potential Applications and Many Unknowns. *Endocr Rev*. 2023;44(6):1047–73. doi:10.1210/ENDREV/BNAD019

24. Andreux PA, *et al*. The mitophagy activator urolithin A is safe and induces a molecular signature of improved mitochondrial and cellular health in humans. *Nat Metab*. 2019;1(6):595–603. doi:10.1038/S42255-019-0073-4

25. Chervova O, *et al*. Breaking new ground on human health and well-being with epigenetic clocks: A systematic review and meta-analysis of epigenetic age acceleration associations. *Ageing Res Rev*. 2024;102:102552. doi:10.1016/J.ARR.2024.102552

26. Dor Y, *et al*. Principles of DNA methylation and their implications for biology and medicine. *The Lancet*. 2018;392(10149):777–86. doi:10.1016/S0140-6736(18)31268-6

27. Jiang S, *et al*. Epigenetic Clock: DNA Methylation in Aging. *Stem Cells Int*. 2020;2020(1):1047896. doi:10.1155/2020/1047896

28. Johnson AA, *et al*. Turning back time: a comprehensive list of interventions that decrease next-generation epigenetic aging clocks in humans. *Front Genet*. 2026;17:1836446. doi:10.3389/FGENE.2026.1836446

29. Connolly E, *et al*. Loss of immune cell identity with age inferred from large atlases of single cell transcriptomes. *Aging Cell*. 2024;23(12):e14306. doi:10.1111/ACEL.14306

30. Lai W, *et al*. Deciphering Immunosenescence From Child to Frailty: Transcriptional Changes, Inflammation Dynamics, and Adaptive Immune Alterations. *Aging Cell*. 2025;24(7):e70082. doi:10.1111/ACEL.70082

31. Revelas M, *et al*. Review and meta-analysis of genetic polymorphisms associated with exceptional human longevity. *Mech Ageing Dev*. 2018;175:24–34. doi:10.1016/j.mad.2018.06.002

32. Lin JR, *et al*. Rare genetic coding variants associated with human longevity and protection against age-related diseases. *Nat Aging*. 2021;1(9):783. doi:10.1038/S43587-021-00108-5

33. Chung WH, *et al*. The role of genetic variants in human longevity. *Ageing Res Rev*. 2010;9(SUPPL.):S67–78. doi:10.1016/J.ARR.2010.08.001

34. Gai K, *et al*. Genetic and molecular factors underlying human longevity and epigenetic aging. *NPJ Aging*. 2026;12(1):84. doi:10.1038/s41514-026-00384-8

35. Huang H, *et al*. The future of Forkhead box O transcription factors. *Biochem J*. 2026;483(2):289–309. doi:10.1042/BCJ20253428

36. Broer L, *et al*. GWAS of longevity in CHARGE consortium confirms APOE and FOXO3 candidacy. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2015;70(1):110–8. doi:10.1093/GERONA/GLU166

37. Kolovou GD, *et al*. We Are Ageing. *Biomed Res Int*. 2014;2014(1):808307. doi:10.1155/2014/808307

38. Ruden DM. The emerging role of multiomics in aging research. *Epigenomics*. 2025;17(13):897–904. doi:10.1080/17501911.2025.2533111

39. Wang X, Ji J. Explainable machine learning framework for biomarker discovery by combining biological age and frailty prediction. *Sci Rep*. 2025;15(1):13924. doi:10.1038/s41598-025-98948-3

40. Tyshkovskiy A, *et al*. Universal transcriptomic hallmarks of mammalian ageing and mortality. *Nature*. 2026;654(8117):173–88. doi:10.1038/s41586-026-10542-3

41. Campisi J, *et al*. From discoveries in ageing research to therapeutics for healthy ageing. *Nature*. 2019;571(7764):183–92. doi:10.1038/S41586-019-1365-2

42. Lagoumtzi SM, *et al*. Senolytics and senomorphics: Natural and synthetic therapeutics in the treatment of aging and chronic diseases. *Free Radic Biol Med*. 2021;171:169–90. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2021.05.003

43. Saliev T, *et al*. Targeting Senescence: A Review of Senolytics and Senomorphics in Anti-Aging Interventions. *Biomolecules*. 2025;15(6):860. doi:10.3390/BIOM15060860 P

44. Park J, *et al*. Rare genetic associations with human lifespan in UK Biobank are enriched for oncogenic genes. *Nat Commun*. 2025;16(1):2064. doi:10.1038/s41467-025-57315-6

45. Austad SN, *et al*. Sex Differences in Longevity and in Responses to Anti-Aging Interventions: A Mini-Review. *Gerontology*. 2015;62(1):40–6. doi:10.1159/000381472

46. Everts SPA, *et al*. Gene therapy for aging and longevity. *Trends Mol Med*. 2026; Jun17: S1471–4914(26)00116-4. doi: 10.1016/j.molmed.2026.05.007.

47. Singh PB, *et al*. Age reprogramming: cell rejuvenation by partial reprogramming. *Development*. 2022;149:dev200755. doi: 10.1242/dev.200755.

48. Musunuru K, *et al*. Patient-Specific In Vivo Gene Editing to Treat a Rare Genetic Disease. *N Engl J Med*. 2025;392:2235–43. doi: 10.1056/nejmoa2504747.

49. Gillmore JD, *et al*. Nexiguran Ziclumeran Gene Editing in Hereditary ATTR with Polyneuropathy. *N Engl J Med*. 2025;393:1375–86. doi: 10.1056/nejmoa2510209.

50. Chakraborty C, *et al*. CRISPR-Cas9-mediated therapeutics: Current clinical trials and therapy approval landscape to treat human diseases. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2026;37:102859. doi: 10.1016/j.omtn.2026.102859.

51. Vafai SB, *et al*. In Vivo Base Editing of PCSK9 with VERVE-102 for Hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 2026;395:648–59. doi: 10.1056/nejmoa2601283.

52. UN Decade of Healthy Ageing: Plan of Action. https://cdn.who.int/media/docs/default-source/decade-of-healthy-ageing/decade-proposal-final-apr2020-en.pdf?sfvrsn=b4b75ebc_28&download=true

53. Khan HTA, *et al*. Public Health Challenges and Responses to the Growing Ageing Populations. *Public Health Challenges*. 2024;3(3):e213. doi:10.1002/PUH2.213

Dolgoživost imunskega sistema: podpora, ne krepitev

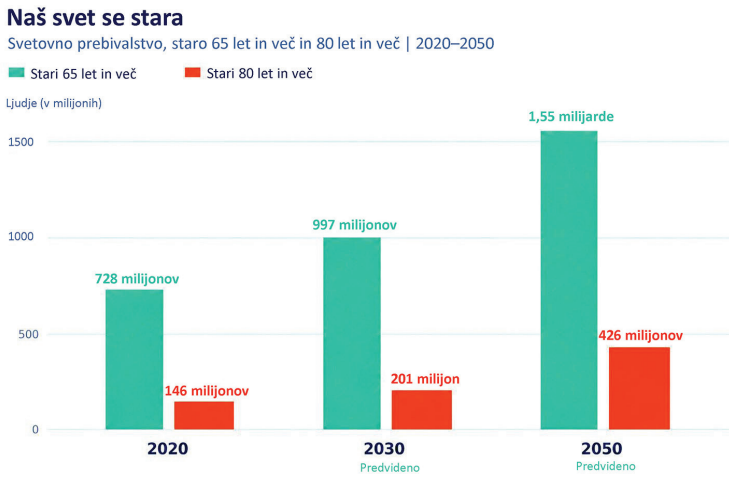
»Virus je slaba novica, zavita v beljakovino.«

Sir Peter Medawar

Uvod

Napačno vprašanje

Do leta 2050 naj bi se število prebivalcev, starih 65 let in več, na svetu več kot podvojilo in doseglo približno 1,5 milijarde ljudi, pri čemer bo skoraj pol milijarde starih 80 let ali več (slika 1).[1, 2] Glede na takšne razsežnosti vprašanje, ki si ga zastavljajo mnogi, tj. »kako naj okrepim svoj imunski sistem«, temelji na napačni predpostavki, in sicer da je večja aktivnost imunskega sistema že sama po sebi boljša. Zdrav imunski sistem svoje aktivnosti ne stopnjuje do skrajnosti, temveč jo uravnava. Telo brani pred resničnimi grožnjami, tolerira tisto, kar je neškodljivo, in se izklopi, ko grožnja mine; vsaka od teh treh funkcij pa je odvisna od natančnega regulacijskega nadzora in ne od gole moči.[3, 4] Samo bistvo najbolje ponazarja toleranca: ni pasivna odsotnost odziva, temveč se aktivno vzpostavi med razvojem, ko se avtoreaktivne celice T odstranijo v timusu, še preden sploh dosežejo krvni obtok.[4,5] Staranje to imunsko natančnost poruši. Imunosenescenca (s staranjem povezano preoblikovanje imunskega sistema) in vnetno staranje (kronično vnetje nizke stopnje, ki ga po navadi spremlja) skupaj opisujeta imunski sistem, ki postane manj natančen in ne le šibkejši.[6] Zakaj se to zgodi, je še vedno predmet tehtnih razprav. Nekateri raziskovalci ta proces delno razumejo kot prilagoditev – kot razvijajočo se imunološko biografijo, ki jo oblikuje vseživljenjska izpostavljenost – in ne le kot upad funkcije,[7] drugi pa ga opisujejo kot zapleteno reorganizacijo, ki vključuje tako izgubo delovanja kot tudi kompenzacijsko prilagajanje.[6] Dva konkretna mehanizma, za katera se domneva, da sprožata to preoblikovanje, se pojavljata tudi drugod v tem poglavju: 1) s staranjem povezane spremembe v črevesnem mikrobiomu, ki vnetnim signalom omogočajo prehod v krvni obtok, in 2) motena regulacija hormonskega odziva telesa na stres, pri kateri kronično povišan kortizol izgubi svojo običajno zmožnost zaviranja vnetja.[6, 8]



Osebe, stare 80 let ali več, so vključene tudi v populacijo oseb, starih 65 let ali več.

Vir: ZN, Svetovne demografske napovedi 2019, srednja različica; SZO, Staranje in zdravje. Številke so zaokrožene. Uporablja projekcijsko serijo ZN, ki se ujema z oceno SZO, da bo leta 2050 oseb, starih 80 let in več, 426 milijonov.

Slika 1. Staranje svetovnega prebivalstva, 2019–2050. Po projekcijah naj bi se svetovno prebivalstvo, staro 65 let in več, povečalo s 728 milijonov leta 2020 na 997 milijonov leta 2030 in 1,55 milijarde leta 2050, kar pomeni, da se bo v prikazanem obdobju skoraj podvojilo. Število prebivalcev, starih 80 let in več, naj bi do leta 2050 doseglo 426 milijonov.

Praktična posledica izgube natančnosti je moteno uravnavanje in ne zmanjšana aktivnost. Ko nadzor nad imunsko aktivacijo odpove, lahko lastni limfociti T (celice T) in limfociti B (celice B) napadejo zdravo tkivo, kar vodi do avtoimunske bolezni.[9] Ta izguba nadzora se pri različnih starostih kaže različno. Pri mladih se bolezni, kot sta sladkorna bolezen tipa 1 (T1D) in celiakija, pojavijo, ko so kontrolne točke tolerance v zgodnjem življenju oslabljene zaradi kumulativnega učinka več genetskih in okoljskih vplivov, ki delujejo sočasno, in ne zaradi ene same odločilne odpovedi. Pri T1D določene različice gena za inzulin zmanjšajo količino beljakovine inzulina, ki je v priželjcu predstavljena razvijajočim se celicam T, zaradi česar se na inzulin reaktivne celice T izognejo odstranitvi[10] in pozneje napadejo celice trebušne slinavke, ki proizvajajo inzulin; to

stanje je tradicionalno povezano z začetkom v otroštvu, čeprav se večina novih diagnoz dejansko postavi v odraslosti.[11]

Pri celiakiji se glutenski peptidi, ki jih spremeni encim transglutaminaza 2 (TG2), pri genetsko dovzetnih ljudeh močno vežejo na specifične molekule človeškega levkocitnega antigena (HLA). Te molekule antigene nato predstavljajo imunskemu sistemu in s tem sprožijo celice T pomagalke (CD4+), te pa skupaj s signalno molekulo interlevkinom 15 (IL-15) aktivirajo citotoksične imunske celice v črevesni sluznici, kar povzroči poškodbo tkiva.[12] V višji starosti avtoimunska motnja uravnavanja odraža sistemski premik, ne pa odpovedi ene same kontrolne točke v zgodnjem življenju. V mladosti stalni dotok na novo izbranih in raznolikih celic T iz aktivnega timusa obnavlja imunski sistem.

Ker se sproščanje novih celic T iz priželjca s starostjo zmanjšuje in pri večini ljudi od približno 40. do 50. leta dalje doseže najnižjo raven, se telo vse bolj zanaša na to, da se obstoječe krožeče celice T delijo in tako ohranjajo svoje število, namesto na nove celice iz timusa; ta proces imenujemo periferna homeostatska proliferacija. Ta proliferacija poteka vse življenje, vendar njen relativni pomen močno naraste, ko dotok novih celic iz timusa usahne. Pri živalskih modelih ta vrsta proliferacije prednostno povečuje število celic T, ki se močneje vežejo na lastne antigene. Raziskovalci domnevajo, da isti proces pojasnjuje, zakaj starajoči se repertoar pri ljudeh postopoma postaja vse bolj avtoreaktiven.[13]

Noben od teh dokazov ne podpira prepričanja, da bi imunski sistem spodbujali k še intenzivnejšemu delovanju. Sistem, ki deluje z največjo močjo, je značilen za kronično vnetje in avtoimunske bolezni, ne za zdravje. Bolj smiselno vprašanje, h kateremu se to poglavje ves čas vrača, je, kako imunskemu sistemu pomagati, da se pravilno uravnava sam, namesto da ga silimo k še intenzivnejšemu delovanju.[3, 14]

Vedenjska osnova

Med ukrepi, ki so na voljo za podporo natančno uravnavanega imunskega sistema, so trije najbolj neposredno izvedljivi, vsak pa se navezuje na prej predstavljeno tezo o razmerju med natančnostjo in intenzivnostjo: 1) redno cepljenje, 2) redno gibanje in 3) zadosten in reden spanec.

Cepljenje je najočitnejši primer upadanja imunske natančnosti s starostjo. Cepiva, ki sprožijo zaščitne protitelesne odzive pri 70 do 90 % mladih odraslih, pri starejših odraslih pogosto dosežejo le 17- do 53-odstotno učinkovitost,[15] kar je posledica zapoznele tvorbe protiteles in oslabljenih odzivov, posredovanih s celicami T.[16, 17] Ta upad ne pomeni, da je cepljenje nesmiselno – spremeni le predstavo o tem, kaj šteje za uspeh. Adjuvantna cepiva proti gripi, ki so posebej zasnovana za uravnoteženje manj odzivnega imunskega sistema, število hospitalizacij zaradi gripe in pljučnice dokazano zmanjšajo za približno 25 % v primerjavi s standardnimi različicami,[18] kar pomeni pomembno zmanjšanje hudih zapletov, tudi kadar popolna zaščita ni dosegljiva.

Redna telesna dejavnost neposredno zavira ta s starostjo povezani upad. Redna telesna vadba je povezana z manjšim številom izčrpanih ali senescentnih celic T, večjo proliferacijsko sposobnostjo celic T in močnejšo aktivnostjo naravnih celic ubijalk ter podpira zdravo staranje imunskega sistema, hkrati pa upočasnjuje kazalce upadanja delovanja timusa.[15, 19] Učinek se neposredno kaže tudi pri cepljenju: starejši odrasli, ki so opravili 10-mesečni program aerobne vadbe, so imeli večji porast titrov protiteles proti gripi kot kontrolna skupina, ki se ni ukvarjala s telesno vadbo, pri čemer je zaščita trajala do 24 tednov.[15] Vadba in cepljenje ne delujeta kot ločena, nepovezana dejavnika, temveč se medsebojno krepita.

Vpliv telesne vadbe na uravnavanje imunskega sistema sega globlje od zgolj telesne pripravljenosti in prinaša eno presenetljivejših ugotovitev v celotnem poročilu. Pri krčenju skeletnih mišic se sprošča interlevkin 6 (IL-6) kot signalna molekula po poti, ki je neodvisna od dejavnika tumorje nekrotizirajočega faktorja

alfa (TNF-α), sprožilca, ki običajno spodbuja sproščanje IL-6 pri klasičnih vnetnih odzivih drugod po telesu.[20] Ta z vadbo sproščeni IL-6 nato sproži nadaljnjo protivnetno kaskado, pri čemer spodbudi sproščanje antagonista receptorja za interlevkin-1 (IL-1Ra) in IL-10 ter zavira sam TNF-α, kar je nasprotni vzorec vlogi IL-6, kadar je ta v krvi kronično povišan, kot je mogoče opaziti pri vnetnem staranju.[20, 21] Ista signalna molekula lahko vnetje umiri ali ga spodbuja – odvisno od svojega vira in od tega, kako dolgo vztraja. Ta vzorec raziskovalci imenujejo paradoks IL-6 in je jasen primer natančnosti, h kateri se v tem poglavju vedno znova vračamo: vprašanje nikoli ni le to, koliko imunske aktivnosti je prisotne, temveč katere vrste je in pod kakšnim nadzorom.

Zadosten in reden spanec zaokroža vedenjsko jedro. Pomanjkanje spanja vodi do motenih imunskih odzivov s povečano provnetno signalizacijo, zdravo spanje pa podpira tako odpornost proti okužbam kot tudi odzive na cepiva.[22, 23] Novejša in manj splošno prepoznana težava je fragmentacija: spanje, ki je pogosto prekinjeno, ne le prekratko. Obsežna metaanaliza je pokazala, da so motnje spanja – in ne le kratko trajanje spanja – povezane s povečanimi vnetnimi označevalci, vključno s C-reaktivnim proteinom (CRP) in IL-6,[24] povezava pa je dvosmerna. Zvišani vnetni citokini lahko namreč sami poslabšajo fragmentacijo spanja in zmanjšajo njegovo učinkovitost, kar nato naslednji dan spodbuja nadaljnje vnetje in tako vodi v začarani krog.[25]

Ti trije dejavniki skupaj pomenijo več kot le zmanjšanje posameznega tveganja. So najbolj neposredna, z dokazi podprta pot do takšnega dobro uravnavanega imunskega staranja, ki je osrednja tema tega poglavja: ne k sistemu, ki ga silimo, da deluje še bolj intenzivno, temveč k takšnemu, ki ga podpiramo, da še naprej deluje natančno.

Prehrana vpliva na delovanje imunskega sistema predvsem z vnetjem, pri čemer je tudi tu, tako kot pri prejšnjih dejavnikih, vzorec prehranjevanja pomembnejši od katerega koli posameznega hranila. Sredozemski in rastlinski prehranski vzorci so povezani z nižjimi izhodiščnimi ravnmi kroničnega vnetja, zlasti z nižjimi vrednostmi CRP in IL-6,[26, 27] istih dveh bioloških označevalcev, ki sta bila predstavljena že prej. Tam so bile kronično zvišane ravni povezane z razdrobljenim spanjem, tu pa je trajen prehranski vzorec povezan z ohranjanjem nižjih izhodiščnih ravni že v osnovi, kar je drugačna pot do istega temeljnega cilja.

Preskrbljenost z mikrohranili deluje v obe smeri. Odpravljanje pomanjkanja na splošno izboljša delovanje imunskega sistema in odpornost proti okužbam.[28] V raziskavi pri starejših odraslih v Ekvadorju so bila pomanjkanja vitaminov C, D, B-6, B-12, folata in cinka povezana z oslabljenimi označevalci celične imunosti in pogostejšimi okužbami dihal.[29] Vendar več ni nujno bolje. Dopustna zgornja raven vnosa (UL) označuje prag, nad katerim postanejo neželeni učinki verjetnejši, cilj pa je odpraviti pomanjkanje, ne pa čim bolj povečati vnosa.[30] Za posamezna hranila obstajajo konkretne mejne vrednosti – na primer magnezij v prehranskih dopolnilih v odmerku nad približno 350–400 mg/dan lahko povzroči diarejo.[31]

Vitamin D poleg vloge pri homeostazi kalcija in presnovi kosti na več načinov vpliva na imunost. Njegov aktivni metabolit, 25-dihidroksivitamin D, deluje z vezavo na receptorje za vitamin D, ki jih izražajo številne imunske celice. Dokazano je, da v tej vlogi spodbuja nastajanje protimikrobnih peptidov, zlasti katelicidina (LL-37), ki prispevajo k prirojeni obrambi pred patogeni.[32] Poskusi so pokazali, da vitamin D podpira protimikrobno delovanje makrofagov ter vpliva na zorenje dendritičnih celic in predstavitev antigenov. Endokrinološko društvo priporoča empirično dodajanje vitamina D otrokom in mladostnikom do 18. leta starosti,[33] saj naj bi to zmanjšalo tveganje za okužbe dihal.

Dodajanje vitamina D je posebej priporočljivo v regijah z manjšo letno izpostavljenostjo sončni svetlobi, vključno s Švedsko in Irsko.

Prehrana na delovanje imunskega sistema vpliva predvsem z vnetnimi procesi, pri čemer je tudi tu, tako kot pri prejšnjih dejavnikih, vzorec prehranjevanja pomembnejši od katerega koli posameznega hranila.

Presnovno zdravje deluje kot multiplikator za vse drugo v tem poglavju. Debelost in presnovna motnja sta z imunskim delovanjem povezani dvosmerno: odvečno maščobno tkivo samo po sebi deluje kot dejaven imunski organ, saj aktivira prirojeno imunost in spodbuja kronično vnetje nizke stopnje, to pa še poslabša osnovno presnovno bolezen.[34, 35] Uravnavanje telesne mase in glukoze sta v tem smislu prav toliko imunska kot presnovna ukrepa, pri tem vključene vnetne signalne poti pa se neposredno prekrivajo z mehanizmi, ki so bili že opisani pri prehrani.

Manj znani mehanizem povezuje prehrano z vnetjem po tretji poti: v črevesju. S starostjo povezana črevesna disbioza poveča prepustnost črevesja, kar bakterijskim produktom omogoči prehod v krvni obtok in sproži sistemsko vnetje. Vzročno zaporedje, pri katerem disbioza vodi v povečano prepustnost, ta pa v vnetje, je bilo eksperimentalno dokazano v poskusih pri miših. Raziskave na ljudeh iz etičnih razlogov ne morejo neposredno potrditi vzročnosti, vendar kažejo enak vzorec: starejši odrasli z izrazitejšo črevesno disbiozo imajo praviloma tudi povečano črevesno prepustnost in spremenjene krožeče vnetne označevalce, kar se ujema s procesom, ki poteka tudi pri mlajših odraslih.[36, 37] To vnetje, ki izvira iz črevesja, se lahko razširi še dlje in je povezano z okrnjeno celovitostjo krvno-možganske pregrade (BBB), nevrovnetjem in staranjem možganov,[38] kar je poleg prej omenjenega paradoksa IL-6 še drugi primer, ko en sam imunski mehanizem sega globlje v telo, kot bi lahko sklepali glede na njegov izvor v prehrani ali telesni vadbi.

Psihosocialni in okoljski dejavniki

Kronični stres pospešuje staranje imunskega sistema po dobro raziskani poti. Pri družinskih oskrbovalcih, ki so izpostavljeni dolgotrajnemu stresu, je mogoče opaziti celično staranje, enakovredno približno desetletju dodatne biološke starosti, deloma zaradi pospešenega krajšanja telomer v imunskih celicah.[39] Na mehanistični ravni kronični stres povzroči motnjo v uravnavanju hipotalamično-hipofizno-suprarenalne osi (HPA), kar v imunskih celicah povzroči neobčutljivost glukokortikoidnih receptorjev. Kortizol ne more več zavirati vnetnih signalov, to pa vodi v trajno provnetno stanje,[40, 41] Enaka motnja uravnavanja osi HPA je širše vpletena tudi v avtoimunske bolezni.[8]

Ukrepi za zmanjševanje stresa lahko pomagajo, vendar je obseg učinka odvisen od tega, kateri izid merimo. Zmanjševanje stresa s čuječnostjo pri starejših odraslih zmanjšuje dejavnost provnetnih genov v imunskih celicah, čeprav je njegov učinek na krožeče vnetne označevalce, kot sta CRP in IL-6, manj dosleden.[41, 42] To razliko je treba upoštevati, namesto da bi jo poenostavili v enotno trditev o zmanjšanem vnetju.

Drugi, skromnejši ukrep je ciljno usmerjena higiena. Higiena rok znatno zmanjšuje tveganje za okužbe dihal: program izobraževanja osebja v dnevnem centru za starejše je delež okužb med starejšimi obiskovalci skoraj prepolovil, združene ocene za širšo populacijo pa kažejo na splošni učinek približno 16 %.[43, 44] Tovrstna higiena rok je ciljno usmerjena, namenjena določenim patogenom, na primer umivanje rok po stiku z bolno osebo. Ne gre za splošno izogibanje vsakodnevnemu stiku z mikrobi: nadzorovan in randomiziran higienski ukrep v 20 vrtcih, ki je uspešno zmanjšal delež okužb pri otrocih, 12 let pozneje ni pokazal povečanega tveganja za alergijske bolezni v primerjavi z otroki, pri katerih ukrepa niso izvedli.[45] Obsežnejša literatura pa s splošnejšim izogibanjem – in ne s ciljno usmerjeno higieno, kot je umivanje rok – povezuje drugačno imunsko tveganje: pogostejše alergijske in avtoimunske bolezni.

Ena od razlag za to povezavo ni čezmerno vnetje, temveč premalo stika z mikrobi, zaradi česar imunski sistem ostane slabo umerjen. To je enaka izguba natančnosti, kot je bila že omenjena.[46]

Imunost v različnih življenjskih obdobjih

Predhodno smo ugotovili, da je dobro uravnavan imunski odziv pomembnejši od čim bolj dejavnega; ta razdelek pa prikazuje, da se tudi merila za dobro uravnavanost nenehno spreminjajo od rojstva do starosti.

Imunski sistem dojenčka je najbolj očitno izhodišče in hkrati tisto, ki ga je najlažje napačno razumeti. Njegova glavna značilnost ni šibkost, temveč specializacija: funkcionalne prilagoditve, ki dajejo prednost toleranci pred agresivnostjo, s čimer še razvijajoče se telo ščitijo pred katastrofalnim vnetjem, ki bi ga lahko povzročil popolnoma zrel imunski odziv, medtem ko se sistem aktivno uri ob zgodnjem stiku z mikrobi.[47, 48] Dojenje to urjenje neposredno nadaljuje: bioaktivne spojine in imunske celice v materinem mleku pomagajo oblikovati razvijajoči se imunski odziv dojenčka, zgodnje odstavljanje pa je povezano z večjim dolgoročnim tveganjem za imunsko posredovane bolezni,[49] kar dokazuje, da ima zgodnje učenje imunskega sistema – in ne le zgodnja imunska obramba – posledice, ki vztrajajo več desetletij.

Nosečnost to kronološko zaporedje pomembno prekine: ne gre za življenjsko obdobje z vnaprej določenim mestom na poti od zgodnjega otroštva do starosti, temveč za posebno fiziološko stanje, ki se lahko pojavi kadar koli v rodni dobi, vse od mladostništva do obdobja pred menopavzo. Ko se to zgodi, imunski sistem preide v eno svojih najizrazitejših prilagoditev. Namesto da bi oslabela zaradi prilagoditve plodu, kot se včasih domneva, se materina imunost dejavno preusmeri v stanje ciljno usmerjene tolerance, pri čemer se poveča število regulatornih celic T in zavre specifična imunska dejavnost ob stiku s posteljico, obramba pred dejansko okužbo drugod v telesu pa ostane neokrnjena.[50, 51] To je pravzaprav nazoren prikaz osrednje trditve tega poglavja:

imunska natančnost, ki se tu kaže kot ciljno usmerjena toleranca in ne kot vsesplošno zaviranje.

V starosti se slika spet obrne. V tem poglavju je bilo opisano, kako imunosenescenca in vnetno staranje povzročita, da je starajoči se imunski sistem manj natančno uravnavan, saj se opira na dolgoročno samoobnavljanje zaloge starajočih se celic namesto na dotok novih celic iz še dejavnega timusa.[3,6] Pri cepljenju postane ta izguba natančnosti oprijemljiva in ne le abstraktna. Učinkovitost pri odraslih, starih 65 let in več, se znatno razlikuje glede na sev: od približno 49 do 62 % proti nekaterim podtipom gripe do vsega 14 % proti H3N2, sevu, ki v tej starostni skupini pogosto prevladuje.[52] Enako cepivo, enak odmerek, enak namen in izrazito drugačen izid, odvisno od tega, kateri specifični sev naj bi starajoči se imunski sistem prepoznal. Podatki, na katerih temeljijo te številke, zahtevajo precejšnjo previdnost: celovita metaanaliza ni našla nobenih randomiziranih kontroliranih preskušanj, ki bi sploh izpolnjevala stroga merila za vključitev pri merjenju učinkovitosti cepiva v tej starostni skupini, kar pomeni, da tudi te številke temeljijo na skromnejši dokazni podlagi, kot bi glede na pomembnost teme pričakovali.[53]

Če jih beremo od začetka do konca, ta štiri stanja – dojenčkovo obdobje, razvoj, ki ga podpira dojenje, nosečnost in starost – sestavljajo eno samo neprekinjeno zgodbo, ne pa štirih ločenih tem. Imunska kompetentnost sledi dinamični poti, ki jo oblikujejo razvoj, dozorevanje, stabilizacija in upadanje, pri čemer je zahteva na vsaki točki te poti enaka: prožnost, torej sposobnost spoprijeti se z izzivom in se vrniti v ravnovesje, ne pa surova moč.[54, 55] Idealna slika, ki se izriše, je imunski sistem, na vsaki stopnji natančno prilagojen zahtevam trenutka, izurjen v dojenčkovem obdobju, ponovno umerjen med nosečnostjo in ob ustrezni podpori čim bolj uravnavan tudi v starosti.

Imunsko obzorje

Naslednja generacija znanosti o imunski dolgoživosti obravnava staranje imunskega sistema kot dejaven, obvladljiv proces in ne kot neizogiben upad, pri čemer več njenih najobetavnejših smeri že prinaša rezultate pri ljudeh, ne le živalskih modelih.

Najjasnejši primer je tudi najpreprostejši. Dveletno zmerno, 14-odstotno zmanjšanje vnosa kalorij je pri zdravih odraslih znatno povečalo maso timusa in spodbudilo tvorbo novih celic T, kar je eden redkih dokumentiranih primerov merljive pomladitve organa pri živem človeku.[56]

Senolitična zdravila, zasnovana za selektivno odstranjevanje provnetnih celic, ki se kopičijo s starostjo, so od koncepta prešla do prvih dokazov pri ljudeh. Pilotna raziskava je pri bolnikih z diabetično ledvično boleznijo uspešno zmanjšala število senescentnih celic s kombinacijo že odobrenega zdravila proti raku dasatiniba in rastlinskega dodatka kvercetina.[57] V večjih kliničnih preskušanjih zdaj preverjajo, ali se to odrazi v klinični koristi: preskušanje 2. faze pri ženskah po menopavzi je najjasnejši signal pokazalo pri tistih, ki so imele na začetku največje število teh celic, čeprav glavno merilo zdravja kosti v preskušanju ni pokazalo pomembne koristi v skupini kot celoti.[58] V prihodnosti – za zdaj pa dokazano le pri živalih – raziskovalci razvijajo bolj ciljno usmerjene pristope. Genetska odstranitev senescentnih celic pri miših je med staranjem delno pomladila imunsko sestavo možganov,[59] celice, ki podpirajo regeneracijo timusa in so bile odkrite tako v človeškem kot mišjem tkivu, pa so že uporabili za ponovno rast postaranega timusa in obnovitev odziva na cepljenje pri miših.[60]

Ena najodmevnejših nedavnih ugotovitev na novo osvetljuje nekaj, kar bi sicer lahko zvenelo skrb vzbujajoče. Ko se ljudje starajo, imunske celice, ki nastajajo v kostnem mozgu, vse pogosteje prehajajo krvno-možgansko pregrado in postajajo del lastne imunske obrambe možganov; ta proces je v večini primerov povezan z manjšim tveganjem za Alzheimerjevo bolezen in bo

morda sčasoma omogočil, da bodo gensko spremenjene imunske celice zdravilo dostavljale neposredno v možgane.[61] Sorodna raziskava na miših v zgodnejši fazi je pokazala, da lahko cepljenje proti tuberkulozi (BCG) popravi starostno pogojene spremembe v teh istih imunskih celicah možganov,[62] kar nakazuje, da je povezava med imunskim sistemom in možgani globlja ter obeta več, kot so menili prej.

Vse natančnejše postaja tudi merjenje tega napredka. Nove enocelične ure imunskega staranja, razvite z uporabo strojnega učenja (ML) na krvnih vzorcih zdravih odraslih, lahko spremljajo, kako hitro se starajo posameznikove imunske celice, in sproti zaznavajo spremembe, vključno z navideznim pomlajevanjem po cepljenju.[63] Na najzgodnejšem, najbolj eksperimentalnem delu tega področja so raziskovalci uporabili posebne nanožice za vnos genetskih navodil neposredno v postarane človeške celice T v laboratoriju, s čimer so obnovili nekatere lastnosti mladostnega delovanja. To je dokaz načela za neposredno reprogramiranje imunskih celic, namesto da bi čakali, da to stori telo samo.[64]

Nič od tega še ni priporočilo, vsak posamezni pristop pa je na drugačni stopnji pripravljenosti – od tistih, ki so bili že dokazani pri ljudeh, do tistih, ki so še vedno omejeni na živalske modele ali laboratorijsko delo. Skupaj pa vendarle pomenijo resničen premik: staranje imunskega sistema je vse manj videti kot neizogiben upad in vse bolj kot proces, na katerega bo mogoče dejansko vplivati že v bližnji prihodnosti.

Sklepne misli

V vseh delih tega poglavja se ponavlja isto načelo: dobra podpora imunskemu sistemu je manj stvar intenzivnosti in bolj natančnosti, praktični ukrepi, ki sledijo, pa so resnično dosegljivi. Skrb za redno cepljenje, redno gibanje, zadosten in reden spanec, prehrana, ki pomaga ohranjati nizko stopnjo kroničnega vnetja, nadomeščanje primanjkljajev hranil in ne preseganje potreb po njih ter obvladovanje kroničnega stresa niso abstraktni nasveti. Vsaka od teh šestih prioritet temelji na obsežni dokazni podlagi, ki je podrobno predstavljena zgoraj, in vsaka je mogoča v vseh obdobjih staranja.

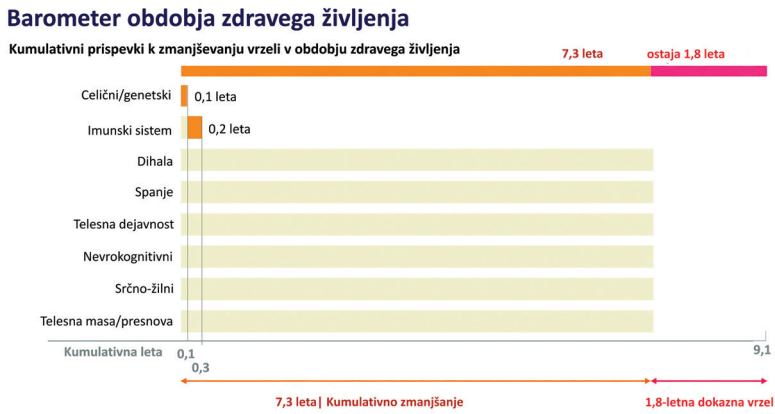
Imunosenescenca in vnetno staranje, ki sta vseskozi opisana kot procesa, ki povzročata izgubo natančnosti imunskega sistema, sta ob podrobnejšem pregledu zanimivejša, kot bi lahko sklepali iz tega opisa. Nekateri raziskovalci ju vse pogosteje razumejo kot vsaj deloma prilagoditvena procesa, pri katerih se imunski sistem preureja kot odziv na vseživljenjske izkušnje, namesto da bi preprosto odpovedoval.[6,7] Ta pogled ne spreminja šestih zgoraj navedenih praktičnih prioritet. Kljub temu je to resnično spodbuden način razmišljanja o starajočem se imunskem sistemu: ne kot o sistemu, ki peša, temveč kot o takšnem, ki se še vedno odziva in prilagaja ter ga je v veliki meri še vedno mogoče podpreti.

Prav tako je treba odkrito priznati, kje je ta dokazna podlaga najmočnejša. Velik del znanja o zdravem staranju imunskega sistema izhaja iz razmeroma privilegiranih populacij, socialno-ekonomska prikrajšanost v življenju pa je neodvisno povezana s hitrejšim imunološkim staranjem.[64] To ni nikakršen razlog za pesimizem, temveč je predvsem pobuda za natančnost pri uporabi teh ugotovitev ter jasna usmeritev za nadaljnje raziskave in podporo v prihodnosti.

V vseh delih tega poglavja se ponavlja isto načelo: dobra podpora imunskemu sistemu je manj stvar intenzivnosti in bolj natančnosti, praktični ukrepi, ki sledijo, pa so resnično dosegljivi.

Začeli smo s tem, ko smo izpostavili napačno vprašanje: Kako naj okrepim svoj imunski sistem? Zdrav imunski sistem ni tisti, ki je prisiljen delovati čim bolj intenzivno, temveč je sistem, ki ima podporo, da deluje natančno, se brani pred resničnimi grožnjami, dopušča, kar je neškodljivo, in se izklopi, ko je naloga opravljena, in to v vsakem življenjskem obdobju – od prvih izpostavljenosti v zgodnjem otroštvu do prilagoditev med nosečnostjo in nakopičenih izkušenj v starosti. Tako razumljena imunska dolgoživost ni en sam izid, ki bi ga morali zasledovati, temveč zmožnost varovanja in, kjer je to mogoče, obnovitve.





Seznam referenc

1. Gianfredi V, *et al*. Aging, longevity, and healthy aging: the public health approach. *Aging Clin Exp Res*. 2025;37(1):125. doi:10.1007/s40520-025-03021-8

2. WHO. Ageing and health [Internet]. [Internet]. 2025. Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health

3. Akbarzadeh R, *et al*. Editorial: Innate immune dysregulation: a driving force of autoimmunity and chronic inflammation. *Front Immunol*. 2025;16:1632416. doi:10.3389/fimmu.2025.1632416

4. Han L, *et al*. Immune Tolerance Regulation Is Critical to Immune Homeostasis. *J Immunol Res*. 2025;2025(1):5006201. doi:10.1155/jimr/5006201

5. Shirafkan F, *et al*. Immune tolerance and the prevention of autoimmune diseases essentially depend on thymic tissue homeostasis. *Front Immunol*. 2024;15:1339714. doi:10.3389/fimmu.2024.1339714

6. Müller L, *et al*. Immunosenescence and inflammaging: Mechanisms and modulation through diet and lifestyle. *Front Immunol*. 2025;16:1708280. doi:10.3389/fimmu.2025.1708280

7. Santoro A, *et al*. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev*. 2021;71:101422. doi:10.1016/j.arr.2021.101422

8. Nunez SG, *et al*. Chronic Stress and Autoimmunity: The Role of HPA Axis and Cortisol Dysregulation. *Int J Mol Sci*. 2025;26(20):9994. doi:10.3390/ijms26209994

9. Song Y, *et al*. Evolving understanding of autoimmune mechanisms and new therapeutic strategies of autoimmune disorders. *Signal Transduct Target Ther*. 2024;9(1):263. doi:10.1038/s41392-024-01952-8

10. Johnson MB, *et al*. Genetic Mechanisms Highlight Shared Pathways for the Pathogenesis of Polygenic Type 1 Diabetes and Monogenic Autoimmune Diabetes. *Curr Diabetes Rep*. 2019;19(5):20. doi:10.1007/s11892-019-1141-6

11. Mauvais F, *et al*. Type 1 Diabetes: A Guide to Autoimmune Mechanisms for Clinicians. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(Suppl 6):40–56. doi:10.1111/dom.16460

12. Besser HA, *et al*. Celiac disease: mechanisms and emerging therapeutics. *Trends Pharmacol Sci*. 2023;44(12):949–62. doi:10.1016/j.tips.2023.09.006

13. Goronzy JJ, *et al*. Immune aging and autoimmunity. *Cell Mol Life Sci*. 2012;69(10):1615–23. doi:10.1007/s00018-012-0970-0

14. Yacine A, *et al*. Chronic Inflammation: A Multidisciplinary Analysis of Shared Pathways in Autoimmune, Infectious, and Degenerative Diseases. *Cureus*. 2025;17(4):e82579. doi:10.7759/cureus.82579

15. Simpson RJ, *et al*. Exercise and the aging immune system. *Ageing Res Rev*. 2012;11(3): 404–20. doi:10.1016/j.arr.2012.03.003

16. Rial JG, *et al*. Immunofitness in the elderly: The role of vaccination in promoting healthy aging. *Hum Vaccines Immunother*. 2026;22(1):2624234. doi:10.1080/21645515.2026.2624234

17. Chen L, *et al*. Impact of Immunosenescence on Vaccine Immune Responses and Countermeasures. *Vaccines*. 2024;12(11):1289. doi:10.3390/vaccines12111289

18. Allen JC, *et al*. Understanding immunosenescence and its impact on vaccination of older adults. *Vaccine*. 2020;38(52):8264–72. doi:10.1016/j.vaccine.2020.11.002

19. Weyh C, *et al*. Physical Activity and Diet Shape the Immune System during Aging. *Nutrients*. 2020;12(3):622. doi:10.3390/nu12030622

20. Petersen AMW, *et al*. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol*. 2005;98(4):1154–62. doi:10.1152/japplphysiol.00164.200

21. Nara H, *et al*. Anti-Inflammatory Effect of Muscle-Derived Interleukin-6 and Its Involvement in Lipid Metabolism. *Int J Mol Sci*. 2021;22(18):9889. doi:10.3390/ijms22189889

22. Garbarino S, *et al*. Role of sleep deprivation in immune-related disease risk and outcomes. *Commun Biol*. 2021;4(1):1304. doi:10.1038/s42003-021-02825-4

23. Besedovsky L, *et al*. The Sleep-Immune Crosstalk in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2019;99(3):1325–80. doi:10.1152/physrev.00010.2018

24. Irwin MR, *et al*. Sleep Disturbance, Sleep Duration, and Inflammation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies and Experimental Sleep Deprivation. *Biol Psychiatry*. 2016;80(1):40–52. doi:10.1016/j.biopsych.2015.05.014

25. Irwin MR. Sleep disruption induces activation of inflammation and heightens risk for infectious disease: Role of impairments in thermoregulation and elevated ambient temperature. *Temperature*. 2023;10(2):198–234. doi:10.1080/23328940.2022.2109932

26. Wu PY, *et al*. The Mediterranean Dietary Pattern and Inflammation in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Adv Nutr*. 2021;12(2):363–73. doi:10.1093/advances/nmaa116

27. Barbaresko J, *et al*. Dietary pattern analysis and biomarkers of low-grade inflammation: a systematic literature review. *Nutr Rev*. 2013;71(8):511–27. doi:10.1111/nure.12035

28. Gombart AF, *et al*. A Review of Micronutrients and the Immune System–Working in Harmony to Reduce the Risk of Infection. *Nutrients*. 2020;12(1):236. doi:10.3390/nu12010236

29. Hamer DH, *et al*. Micronutrient Deficiencies Are Associated with Impaired Immune Response and Higher Burden of Respiratory Infections in Elderly Ecuadorians. *J Nutr*. 2009;139(1):113–9. doi:10.3945/jn.108.095091

30. Garcia-Casal MN, *et al*. Risk of excessive intake of vitamins and minerals delivered through public health interventions: objectives, results, conclusions of the meeting, and the way forward. *Ann N York Acad Sci*. 2019;1446(1):5–20. doi:10.1111/nyas.13975

31. Wooltorton E. Too much of a good thing? Toxic effects of vitamin and mineral supplements. *CMAJ*. 2003;169(1):47–8.

32. Liu PT, *et al*. Toll-like receptor triggering of a vitamin D-mediated human antimicrobial response. *Science* 2006; 311:1770-3. doi: 10.1126/science.1123933

33. Demay MB, *et al*. Vitamin D for the Prevention of Disease: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024;110:1907–47. doi: 10.1210/clinem/dgae854

34. Saltiel AR, *et al*. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Investig*. 2017;127(1):1–4. doi:10.1172/jci92035

35. Shaikh SR, *et al*. Emerging mechanisms of obesity-associated immune dysfunction. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(3):136–48. doi:10.1038/s41574-023-00932-2

36. Thevaranjan N, *et al*. Age-Associated Microbial Dysbiosis Promotes Intestinal Permeability, Systemic Inflammation, and Macrophage Dysfunction. *Cell Host Microbe*. 2017;21(4):455-66. e4. doi:10.1016/j.chom.2017.03.002

37. Buford TW. (Dis)Trust your gut: the gut microbiome in age-related inflammation, health, and disease. *Microbiome*. 2017;5(1):80. doi:10.1186/s40168-017-0296-0

38. Mou Y, *et al*. Gut Microbiota Interact With the Brain Through Systemic Chronic Inflammation: Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging. *Front Immunol*. 2022;13:796288. doi:10.3389/fimmu.2022.796288

39. Gouin JP, *et al*. Immune Dysregulation and Chronic Stress among Older Adults: A Review. *Neuroimmunomodulation*. 2008;15(4–6):251–9. doi:10.1159/000156468

40. Alotiby A. Immunology of Stress: A Review Article. *J Clin Med*. 2024;13(21):6394. doi:10.3390/jcm13216394

41. Lindsay EK, *et al*. Mindfulness-Based Stress Reduction Reduces Proinflammatory Gene Regulation But Not Systemic Inflammation Among Older Adults: A Randomized Controlled Trial. *Psychosom Med*. 2024;86(5):463–72. doi:10.1097/psy.0000000000001264

42. Black DS, *et al*. Mindfulness meditation and the immune system: a systematic review of randomized controlled trials. *Ann N York Acad Sci*. 2016;1373(1):13–24. doi:10.1111/nyas.12998

43. Falsey AR, *et al*. Evaluation of a Handwashing Intervention to Reduce Respiratory Illness Rates in Senior Day-Care Centers. *Infect Control Hosp Epidemiology*. 1999;20(3):200–2. doi:10.1086/501612

44. Rabie T, *et al*. Handwashing and risk of respiratory infections: a quantitative systematic review. *Trop Med Int Heal*. 2006;11(3):258–67. doi:10.1111/j.1365-3156.2006.01568.x

45. Dunder T, *et al*. Infections in Child Day Care Centers and Later Development of Asthma, Allergic Rhinitis, and Atopic Dermatitis: Prospective Follow-up Survey 12 Years After Controlled Randomized Hygiene Intervention. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2007;161(10):972–7. doi:10.1001/archpedi.161.10.972

46. Okada H, *et al*. The 'hygiene hypothesis' for autoimmune and allergic diseases: an update. *Clin Exp Immunol*. 2010;160(1):1–9. doi:10.1111/j.1365-2249.2010.04139.x

47. Kollmann TR, *et al*. Protecting the Newborn and Young Infant from Infectious Diseases: Lessons from Immune Ontogeny. *Immunity*. 2017;46(3):350–63. doi:10.1016/j.immuni.2017.03.009

48. Rackaityte E, *et al*. Mechanisms of Fetal T Cell Tolerance and Immune Regulation. *Front Immunol*. 2020;11:588. doi:10.3389/fimmu.2020.00588

49. Camacho-Morales A, *et al*. Breastfeeding Contributes to Physiological Immune Programming in the Newborn. *Front Pediatr*. 2021;9:744104. doi:10.3389/fped.2021.744104

50. Joo JS, *et al*. Multi-Layered Mechanisms of Immunological Tolerance at the Maternal-Fetal Interface. *Immune Netw*. 2024;24(4):e30. doi:10.4110/in.2024.24.e30

51. Ander SE, *et al*. Immune responses at the maternal-fetal interface. *Sci Immunol*. 2019;4(31):eaat6114. doi:10.1126/sciimmunol.aat6114

52. Russell K, *et al*. Influenza vaccine effectiveness in older adults compared with younger adults over five seasons. *Vaccine*. 2018;36(10):1272–8. doi:10.1016/j.vaccine.2018.01.045

53. Osterholm MT, *et al*. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2012;12(1):36–44. doi:10.1016/s1473-3099(11)70295-x

54. Maggini S, *et al*. Immune Function and Micronutrient Requirements Change over the Life Course. *Nutrients*. 2018;10(10):1531. doi:10.3390/nu10101531

55. Mantantzis K, *et al*. The immune system as a guardian of health: micronutrient support and lifelong protection. *Front Nutr*. 2026;13:1802025. doi:10.3389/fnut.2026.1802025

56. Spadaro O, *et al*. Caloric restriction in humans reveals immunometabolic regulators of health span. *Science*. 2022;375(6581):671–7. doi:10.1126/science.abg7292

57. Hickson LJ, *et al*. Senolytics decrease senescent cells in humans: Preliminary report from a clinical trial of Dasatinib plus Quercetin in individuals with diabetic kidney disease. *EBioMedicine*. 2019;47:446–56. doi:10.1016/j.ebiom.2019.08.069

58. Farr JN, *et al*. Effects of intermittent senolytic therapy on bone metabolism in postmenopausal women: a phase 2 randomized controlled trial. *Nat Med*. 2024;30(9):2605–12. doi:10.1038/s41591-024-03096-2

59. Zhang X, *et al*. Rejuvenation of the aged brain immune cell landscape in mice through p16-positive senescent cell clearance. *Nat Commun*. 2022;13(1):5671. doi:10.1038/s41467-022-33226-8

60. Gustafsson K, *et al*. Mesenchymal thymic niche cells enable regeneration of the adult thymus and T cell immunity. *Nat Biotechnol*. 2026;44(10):1635-47. doi:10.1038/s41587-025-02864-w

61. Belk JA, *et al*. Somatic mutations reveal the ontogeny of microglia in human ageing. *Nature*. 2026;Online ahead of print. doi:10.1038/s41586-026-10939-0

62. Kotah JM, *et al*. An anti-aging vaccine: BCG turns back the clock on remyelination failure. *Immunity*. 2024;57(9):2005–7. doi:10.1016/j.immuni.2024.08.001

63. Li W, *et al*. Single-cell immune aging clocks reveal inter-individual heterogeneity during infection and vaccination. *Nat Aging*. 2025;5(4):607–21. doi:10.1038/s43587-025-00819-z

64. Dai Z, *et al*. miRNA delivery via nanowires restores functional responses in aged T cells. *Cell Biomater*. 2026;100514. doi:10.1016/j.celbio.2026.100514

Ohranjanje zdravja dihal za dolgo in srečno življenje

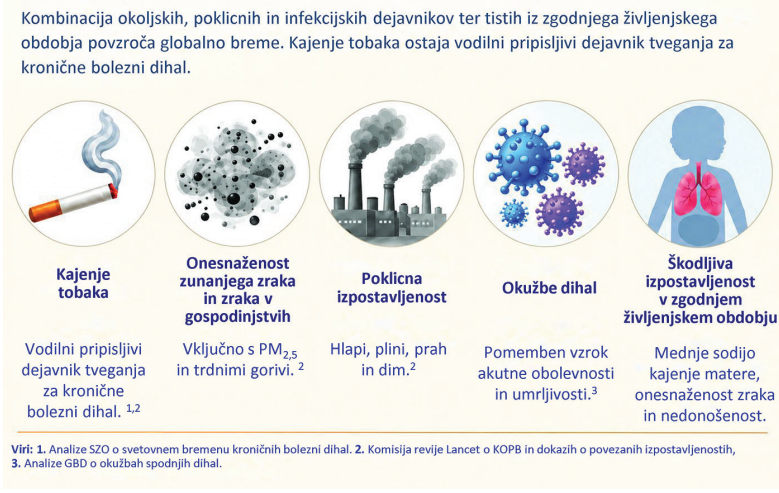
»Kajti dih je življenje, in če dobro dihate, boste na tej Zemlji živeli dolgo.«

Sanskrtski pregovor

Uvod

Obdobje zdravja dihal in dolgoživost

Kronične bolezni dihal so bile leta 2019 tretji najpogostejši vzrok smrti v svetu, saj so povzročile 4,0 milijona smrti, od tega je 3,3 milijona smrti povzročila kronična obstruktivna pljučna bolezen (KOPB).[1] Starostno standardizirane stopnje umrljivosti in invalidnosti so najvišje v državah z nizkim in nižjim srednjim dohodkom, vodilni dejavnik tveganja, ki ga lahko pripišemo temu, pa je kajenje, sledita mu onesnaženost zraka in poklicna izpostavljenost.[1] S KOPB živi več kot 300 milijonov ljudi, 20–30 % izmed njih pa jih ni nikoli kadilo.[2] Približno 80 % smrti zaradi KOPB se zgodi v državah z nizkim in srednjim dohodkom.[2] K temu prispevajo tudi akutne bolezni: leta 2021 je bilo ocenjeno 344 milijonov epizod okužb spodnjih dihal (LRTI) in 2,18 milijona smrti, od tega pol milijona pri otrocih, mlajših od petih let.[3] Glavni dejavniki bolezni dihal so prikazani na sliki 1.



Slika 1. Glavni dejavniki bolezni dihal.

Medtem ko življenjska doba predstavlja število let življenja, se obdobje zdravega življenja nanaša na leta, preživeta v dobrem zdravju. Za dihalno odpornost, ki se tu uporablja v pomenu sposobnosti prenašanja okužbe, operacije in fiziološkega stresa, ni splošno sprejetega merila. Argument za obravnavanje pljučne funkcije kot kazalnika dolgoživosti temelji na doslednosti njene povezanosti z umrljivostjo. Pri 406.424 udeležencih zbirke podatkov UK Biobank, ki so jih spremljali približno 12,5 leta, je bil forsirani ekspiracijski volumen (FEV_1) pod 60 % predvidene vrednosti v primerjavi z 80 % ali več povezan s približno 80-odstotno višjo umrljivostjo zaradi vseh vzrokov in skoraj dvakrat višjo srčno-žilno umrljivostjo.[4] Podobne povezave so opazili pri forsirani vitalni kapaciteti (FVC).[4] Pomembno je, da je bila povezanost očitna tudi znotraj klinično normalnega razpona: med 295.459 udeleženci z normalno spirometrijo je bil FEV_1 v višini 80–89 % predvidene vrednosti povezan z višjo umrljivostjo zaradi vseh vzrokov in skoraj 50-odstotno večjim tveganjem za srčno popuščanje kot FEV_1 v višini 100 % ali več.[4]

Okvarjena pljučna funkcija je povezana tudi z izidi zunaj dihalnega sistema, vključno z novonastalo demenco.

Ta vzorec velja tudi za ljudi, ki ne dosegajo običajnih diagnostičnih pragov. Prizadeta spirometrija z ohranjenim razmerjem (PRISm), za katero je značilen zmanjšani FEV_1 ob ohranjenem razmerju FEV_1/FVC, ima približno 12-odstotno združeno prevalenco in je povezana z višjo umrljivostjo zaradi vseh vzrokov ter srčno-žilno in dihalno umrljivostjo. Vendar so te skupne ocene neprilagojene, zato jih je treba razlagati previdno.[5]

Okvarjena pljučna funkcija je povezana tudi z izidi zunaj dihalnega sistema, vključno s pojavom demence. Zmanjšana pljučna funkcija je bila povezana s približno 25-odstotno večjim tveganjem za demenco; pri FVC pa je bila skupna ocena v raziskavah s spremljanjem, daljšim od 20 let, bistveno manjša. Ta vzorec se ujema z možnostjo, da obratna vzročnost prispeva k večjim ocenam, opaženim v krajših obdobjih spremljanja.[6]

Pljučna funkcija je povezana tudi s poznejšo krhkostjo in drugimi neželenimi zdravstvenimi izidi pri starejših odraslih. Pri 1188 starejših odraslih, ki živijo v domačem okolju in so jih spremljali pet let, sta bila tako FEV_1 kot FVC povezana z novonastalo krhkostjo, hospitalizacijo in smrtjo, in to ne glede na to, ali so imeli udeleženci bolezen dihal.[7] Kardiorespiratorna zmogljivost (CRF) je pokazala podobno povezavo: v primerjavi z nizko telesno zmogljivostjo je bila visoka telesna zmogljivost v pregledu metaanaliz povezana s približno 40- do 50-odstotno nižjo umrljivostjo zaradi vseh vzrokov, čeprav se je gotovost dokazov gibala od zelo nizke do zmerne.[8]

Pomembne so tri značilnosti. Povezanost je stopnjevana in nima praga, kar pomeni, da je lahko tudi pljučna funkcija znotraj normalnega razpona še vedno povezana s povečanim tveganjem. Povezanost se ohrani tudi v raziskavah, v katerih so pri analizi upoštevali vpliv kajenja. Vendar so to izsledki opazovalnih raziskav: zmanjšana pljučna funkcija lahko prispeva k slabšim izidom, je posledica osnovne sistemske bolezni ali pa je označevalec kumulativne izpostavljenosti dejavnikom, ki skrajšujejo življenje. Te razlage se med seboj ne izključujejo in lahko k temu prispevajo vse hkrati.

Razprava v nadaljevanju temelji na upoštevanju vseh življenjskih obdobij. Zdravje dihal se gradi kumulativno: podpiranje rasti pljuč v zgodnjem življenjskem obdobju, ohranjanje najvišje funkcije v odrasli dobi in upočasnjevanje funkcionalnega upada v poznejšem življenjskem obdobju so povezani z manjšo respiratorno in srčno-žilno obolevnostjo ter daljšim preživetjem. V nadaljevanju so obravnavani dokazi za posamezno obdobje, stopnja njihove zanesljivosti in področja, na katerih bo preventiva najverjetneje najučinkovitejša.

Model zdravja dihal po življenjskih obdobjih

Razvoj pljuč se začne pred rojstvom, dihalne poti in pljučni mešički pa rastejo še v otroštvu in mladostništvu. Pljučna funkcija doseže svoj vrh v zgodnji odrasli dobi in nato upada. Na podlagi združenih podatkov več kot 30.000 odraslih iz šestih evropskih kohort je FVC dosegla vrh v srednjih dvajsetih letih in nato upadala brez jasne faze mirovanja. Ocenjeni letni upad je pri ženskah znašal približno 26 ml, pri moških pa 22 ml do 42. leta starosti in nato 36 ml. Sistematični pregled je poročal le o FVC in presodil, da združevanje ocen med raziskavami ni primerno.[9] Trajanje, v katerem pljučna funkcija ostane blizu svoje največje vrednosti, se razlikuje tako med posamezniki kot tudi med meritvami, vendar je manj dobro opredeljeno kot največja funkcija ali poznejša stopnja upadanja.

Do kronične omejitve dihanja lahko vodita dve glavni razvojni poti. V kohorti Framingham Offspring in raziskavi Copenhagen City Heart Study so 52 % primerov KOPB pripisali nizki pljučni funkciji v zgodnji odrasli dobi, ki ji je sledila normalna stopnja upadanja, ne pa pospešenemu upadanju z višjega izhodišča. Ta ocena je bila močno odvisna od opredelitve normalne pljučne funkcije in se je gibala med 38 % in 70 % ob spremembi praga s 75 % na 85 % predvidene vrednosti.[10]

V kohorti s spirometričnimi meritvami od 7. do 53. leta starosti so trije od šestih potekov FEV_1 do 53. leta starosti zajeli 75 % primerov KOPB. Največje tveganje so opazili pri krivulji, ki se je začela le nekoliko pod povprečjem, nato pa je hitro upadla.[11] Pri nekaterih posameznikih sta prisotna tako nizka začetna pljučna funkcija kot pospešeno upadanje. Posledice niso omejene le na pljuča: pri odraslih, starih 25–40 let, je bil FEV_1 pod 80 % predvidene vrednosti povezan z zgodnejšim pojavom bolezni dihal ter srčno-žilnih in presnovnih bolezni ter z več kot dvakrat višjo umrljivostjo po upoštevanju kajenja.[12]

Poteki so lahko tudi ugodni. Med 3884 odraslimi srednjih let in starejšimi sta bila vztrajno nizek FEV_1 in hitro upadanje povezana s presežno umrljivostjo, vztrajno visok FEV_1 in izboljševanje FVC pa z nižjo umrljivostjo; v skupino, pri kateri se je funkcija izboljševala, se je uvrstil približno vsak deseti udeleženec.[13] To so bile skupine, določene kratkoročno na podlagi le dveh ali treh meritev v eni sami kohorti, ne pa razvojnega vzorca skozi življenjska obdobja, in regresije proti povprečju ni bilo mogoče izključiti.

Sistematični pregled devetih populacijskih raziskav razvojnih poti je opredelil nabor ponavljajočih se napovednikov iz otroštva: nizko porodno težo, zgodnje piskanje v prsih, astmo, okužbe spodnjih dihal in izpostavljenost pasivnemu kajenju. Aktivna astma in aktivno kajenje v odrasli dobi sta bila povezana s pospešenim upadanjem in poteki z vztrajno nizkimi vrednostmi. Raziskave so bile preveč heterogene, da bi bilo njihove ugotovitve mogoče združiti.[14]

Zgodnje življenjsko obdobje: krepitev dihalne rezerve

Zgodnje življenjsko obdobje je ključno za razvoj pljuč in vzpostavitev najvišje pljučne funkcije. Številni primanjkljaji iz zgodnjega življenjskega obdobja ostanejo merljivi tudi v odrasli dobi.

Temelji zgodnjega življenjskega obdobja

Izpostavljenost tobačnemu dimu pred rojstvom je povezana s ponavljajočim se piskajočim dihanjem v otroštvu. Pri otrocih z astmo je bila izpostavljenost pasivnemu kajenju povezana s približno trikrat več obiski na urgenci in z nižjim FEV_1, čeprav so avtorji navedli, da vzročne povezave ni bilo mogoče dokazati.[15] Z nižjo pljučno funkcijo pri otrocih je povezana tudi izpostavljenost delcem v zunanjem zraku (PM). V metaanalizi desetih opazovalnih raziskav je bilo vsako povečanje koncentracije drobnih delcev ($PM_{2,5}$) za 10 $\mu g/m^3$ povezano s približno 60 ml

nižjim FEV_1 in 55 ml nižjo FVC. Heterogenost je bila velika, ocena FEV_1 pa je kazala na pristranskost objav.[16]

Prezgodnje rojstvo je povezano s trajnim primanjkljajem pljučne funkcije: v 42 raziskavah, ki so vključevale 4743 otrok, je bil FEV_1 za približno 0,6 standardnega odklona nižji kot pri vrstnikih, rojenih ob predvidenem roku, tveganje za FEV_1 pod spodnjo mejo normale pa je bilo skoraj trikrat večje. V rojstnih kohortah med letoma 1990 in 2015 ni bilo zaznati izboljšanja.[17] Pomembna je tudi rast: to, da se otrok rodi premajhen za gestacijsko starost (SGA), in premajhna telesna masa v otroštvu sta vsak zase neodvisno napovedovala spirometrično restrikcijo v zgodnjem odraslem obdobju. Prehranske težave mater med nosečnostjo, zlasti anemija, so bile prav tako povezane z restrikcijo, čeprav je bilo to ugotovitev mogoče oceniti le v eni od treh kohort.[18]

Ta tveganja oblikujejo strukturne razmere, še preden postanejo stvar posameznikove izbire. V pregledu 116 pretežno presečnih raziskav, ki ga je naročila Svetovna zdravstvena organizacija (SZO), je bilo kuhanje ali ogrevanje s plinom namesto z lesom, ogljem ali kerozinom povezano s približno 70-odstotno manjšo verjetnostjo nenormalnih spirometrijskih izvidov, 45-odstotno manjšo verjetnostjo pljučnice ali druge akutne okužbe spodnjih dihal in 60-odstotno manjšo verjetnostjo piskajočega dihanja. V kakovostnejših raziskavah povezava s pljučnico ni bila statistično značilna.[19] Na velik del te izpostavljenosti vplivajo stanovanjske razmere, dohodek, poklic in kakovost zunanjega zraka; odgovornost za njeno zmanjšanje ne more biti prepuščena le posameznim materam ali družinam.

Obdobje dojenčka in otroštvo

Okužba spodnjih dihal ali pljučnica pred petim letom starosti je bila v osmih od 14 raziskav povezana z nižjim FEV_1 v poznejšem otroštvu ali odrasli dobi, pri čemer so se primanjkljaji, ugotovljeni v posameznih raziskavah, gibali od približno 50 do 210 ml.[20] Ocenjuje se, da so pri ljudeh, ki niso nikoli kadili, okužbe spodnjih dihal v otroštvu vzrok za približno tretjino primerov KOPB.[2] Dojenje je bilo povezano z nekoliko boljšo pljučno funkcijo v poznejšem obdobju.[21] Redna telesna vadba je izboljšala pljučno funkcijo v intervencijskih skupinah zdravih otrok, vendar razlike v primerjavi s kontrolno skupino otrok, ki niso telovadili, niso bile statistično značilne.[22] Praktične prednostne naloge v tem obdobju vključujejo zgodnje odkrivanje in učinkovito obvladovanje astme, hitro zdravljenje resnih okužb, starosti primerno cepljenje in čist zrak v zaprtih prostorih.

Mladostništvo

V tem obdobju je prednostna naloga preprečevanje začetka kajenja in uporabe elektronskih cigaret. Kar 69 sistematičnih pregledov elektronskih sistemov za dovajanje nikotina (ENDS) je pokazalo za približno 30 % večjo verjetnost za astmo pri trenutnih uporabnikih kot pri neuporabnikih. Podobne ocene so bile navedene pri mladostnikih in uporabnikih, ki niso nikoli kadili tobaka. Spirometrijske meritve pa se niso statistično značilno razlikovale in večina vključenih pregledov je bila nizke ali kritično nizke kakovosti.[23] Neposredni dokazi o izidih pri astmi ostajajo omejeni. Pregled Evropske akademije za alergologijo in klinično imunologijo (EAACI) ni odkril nobenih primernih longitudinalnih raziskav in le eno enourno navzkrižno preskušanje, v katerem je sodelovalo deset odraslih z astmo; sprememb pljučne funkcije ni ugotovil. Te ugotovitve ne dokazujejo, da so takšni aerosoli neškodljivi, njihovi dolgoročni učinki na dihala pa ostajajo negotovi.[15] Kajenje konoplje je bilo povezano s kašljem, nastajanjem izmečka, piskajočim dihanjem in nižjim razmerjem FEV_1/FVC, čeprav pregledane raziskave niso poročale o združeni oceni učinka.[24]

Zgodnja in srednja odrasla doba: ohranjanje največje funkcije

Izogibanje vdihavanju škodljivih snovi

Tobak je vodilni pripisljivi dejavnik tveganja za kronične bolezni dihal,[1] zato je opustitev kajenja močno utemeljena v kateri koli starosti. Kadilci, ki ne opustijo kajenja, izgubijo več kot deset let pričakovane življenjske dobe, opustitev kajenja pred 40. letom pa odpravi približno 90 % presežne umrljivosti, povezane z nadaljnjim kajenjem, čeprav ostane preostalo presežno tveganje v višini približno 20 %.[25] V 50-letnem spremljanju moških britanskih zdravnikov, rojenih med letoma 1900 in 1930, je bila opustitev kajenja pri starosti 60, 50, 40 in 30 let povezana s podaljšanjem življenja za približno tri, šest, devet oziroma 10 let.[26] V angleški kohorti je zasoplost napovedovala krajšo preostalo pričakovano življenjsko dobo tudi pri ljudeh, ki niso nikoli kadili, medtem ko so pri aktivnih in nekdanjih kadilcih simptomi napovedovali krajšo pričakovano življenjsko dobo le, kadar je bilo razmerje FEV_1/FVC pod 0,70, kar utemeljuje merjenje pljučne funkcije, namesto da bi se zanašali le na simptome.[27]

Onesnaženost zraka in poklicna izpostavljenost

Vsako povečanje dolgotrajne izpostavljenosti dušikovemu dioksidu (NO_2) za 10 µg/m³ je bilo povezano s približno 25 ml nižjo vrednostjo FVC, medtem ko je bilo enako povečanje koncentracije $PM_{2,5}$ povezano s približno 60 ml nižjo vrednostjo FEV_1.[28] Po ocenah zmanjšana vrednost FEV_1 pojasnjuje 18-odstotno povezanost med $PM_{2,5}$ in umrljivostjo ter 27-odstotno povezanost med NO_2 in umrljivostjo, čeprav o vzročnosti iz teh opazovalnih analiz ni bilo mogoče sklepati.[29] Poklicna izpostavljenost hlapom, plinom, prahu in dimu je prav tako povezana s hitrejšim upadanjem FEV_1 v splošni populaciji,[30] zato sta prezračevanje delovnih mest in zaščita dihal pomembna dejavnika dolgoročne politike za zdravje pljuč.

Odkrivanje in obvladovanje bolezni

Vztrajnega kašlja, nastajanja izmečka, piskajočega dihanja, izkašljevanja krvi, ponavljajočih se okužb dihal ali nepojasnjene zasoplosti ne bi smeli samodejno pripisovati starosti ali slabi telesni pripravljenosti. S temi simptomi se lahko kažejo KOPB, astma, bronhiektazije, intersticijska pljučna bolezen (ILD) in pljučni rak, zato je potrebna ocena, ne le pomiritev. Trenutne smernice navajajo, da je treba na KOPB »pomisliti pri vsakem bolniku, ki ima dispnejo, kronični kašelj ali izkašljevanje, anamnezo ponavljajočih se okužb spodnjih dihal in/ali anamnezo izpostavljenosti dejavnikom tveganja«, za potrditev pa je potrebna spirometrija po aplikaciji bronhodilatatorja.[31] Pri asimptomatskih osebah brez pomembne izpostavljenosti se ne priporoča presejalna spirometrija; priporočljiv pristop je aktivno odkrivanje primerov, ki vključuje spirometrijo pri osebah s simptomi ali ustreznimi dejavniki tveganja.[31]

Respiratorna poslabšanja vplivajo tako na dolgoročno prognozo kot na kratkoročne simptome: že eno zmerno ali hudo poslabšanje je povezano s pospešenim upadanjem pljučne funkcije in slabšimi izidi.[31] S poteki s pospešenim upadanjem in vztrajno nizkimi vrednostmi pljučne funkcije je povezana tudi aktivna astma v odrasli dobi,[14] zato je trajen nadzor pomemben ne le za lajšanje simptomov. Na apnejo med spanjem je namreč treba pomisliti tudi takrat, ko ni očitnih simptomov. Presejanje za pljučnega raka temelji na izpolnjevanju meril upravičenosti in ni univerzalno. V Združenih državah Amerike se letna nizkodozna računalniška tomografija (CT) priporoča odraslim, starim 50–80 let, ki imajo v anamnezi kajenje povprečno ene škatlice cigaret na dan 20 let in trenutno kadijo ali so prenehali kaditi v zadnjih 15 letih; merila med državami in strokovnimi združenji se razlikujejo.[32]

Upadanje v srednjih letih je povezano tudi z žilnim tveganjem

V 15 publikacijah je bilo pospešeno upadanje pljučne funkcije dosledno povezano s srčno-žilnim tveganjem, čeprav so bile raziskave preveč heterogene, da bi jih bilo mogoče združiti, povezava s srčno-žilno umrljivostjo pa je ostala nejasna.[33]

Telesna sestava in telesna pripravljenost

Večja količina trebušnega in visceralnega maščevja je pri odraslih povezana z nižjima vrednostma FEV_1 in FVC, čeprav dokazi izvirajo večinoma iz presečnih raziskav.[34] Zdi se, da telesna pripravljenost vpliva na s tem povezano tveganje: v 20 kohortah odrasli s čezmerno telesno maso ali debelostjo, ki so bili telesno pripravljeni, v primerjavi z odraslimi z normalno telesno maso, ki so bili prav tako telesno pripravljeni, niso imeli jasno drugačne umrljivosti. Na drugi strani so imele telesno nepripravljene skupine v vseh kategorijah telesne mase približno dva- do trikrat višjo umrljivost.[35]

Starejša odrasla doba: upočasnjevanje upadanja in ohranjanje odpornosti

Staranje dihal

Normalno staranje zmanjša elastično povratno silo pljuč, zmogljivost dihalnih mišic in podajnost prsne stene. Te spremembe povečajo dihalno delo in zmanjšajo rezervo, ki je na voljo ob akutni bolezni. Pri sicer zdravih starejših odraslih izmenjava plinov na splošno ostaja ustrezna v mirovanju in med naporom, le z manjšim upadom parcialnega tlaka kisika v arterijski krvi (PaO_2).[36] Staranje prav tako okrni obnovo tkiv, spremeni rezidenčne pljučne celice in vpliva na sistemsko imunost, kar poveča dovzetnost za okužbe in kronične pljučne bolezni.[37] Zato ne bi pričakovali, da bi zgolj normalno staranje povzročalo napredujočo zasoplost. V skladu s tem se je pri 1438 starejših odraslih v domačem okolju brez KOPB sestavljena mera pljučne funkcije

pri tistih, ki so umrli, v primerjavi s tistimi, ki so preživeli, začela razhajati približno sedem let pred smrtjo.[38]

Ohranjanje funkcionalne zmogljivosti

SZO priporoča, da starejši odrasli vsak teden izvajajo 150–300 minut aerobne dejavnosti zmerne intenzivnosti ali 75–150 minut aerobne dejavnosti visoke intenzivnosti, vsaj dva dni v tednu izvajajo dejavnosti za krepitev mišic in – posebej za to starostno skupino – vsaj tri dni raznoliko večkomponentno dejavnost s poudarkom na ravnotežju in moči.[39] Pljučna rehabilitacija, ki združuje telesno vadbo z izobraževanjem o bolezni, »izboljša telesno zmogljivost, simptome in kakovost življenja pri vseh stopnjah resnosti KOPB«, pri čemer so najtrdnejši dokazi na voljo za zmerno do hudo bolezen.[31] Pri starejših odraslih s sarkopenijo kombinirana aerobna vadba in vadba za moč izboljšata FVC, FEV_1 in moč inspiracijskih mišic, medtem ko samo aerobna vadba tega ne doseže.[40]

Telesna dejavnost je povezana z nižjo umrljivostjo v celotnem razponu pljučne funkcije.

Telesna dejavnost je povezana z nižjo umrljivostjo v celotnem razponu pljučne funkcije. Pri 354.572 odraslih, ki so jih spremljali povprečno 12 let, je bila večja samoporočana telesna dejavnost povezana z nižjo umrljivostjo v vsaki spirometrijski kategoriji. Vendar interakcija ni bila formalno preverjena, umrljivost pa je pri ljudeh z zmerno ali hudo okvaro pri vseh ravneh dejavnosti ostala višja kot pri tistih z normalno pljučno funkcijo.[41] V veliki kohorti oseb s PRISm se je umrljivost ob višjih ravneh dejavnosti postopno zmanjševala, in sicer za približno 6–25 % v primerjavi z nedejavnostjo.[42]

Mišice, prehrana in krhkost

Zmanjšan največji ekspiracijski pretok (PEF) in sarkopenija sta vsak zase napovedna dejavnika umrljivosti, pri čemer je največje tveganje opaženo, kadar sta prisotna oba: približno 2,5-krat večje tveganje kot pri odraslih, ki nimajo nobenega od teh stanj. Vendar test interakcije ni bil statistično značilen.[43] Kakovost prehrane je povezana s pljučno funkcijo, vendar je dokazov, da ta upočasni njen upad, ko se bolezen dihal že razvije, malo.[44] Pri ljudeh s KOPB dodajanje prehranskih dopolnil izboljša telesno sestavo in prehojeno razdaljo, ne pa tudi pljučne funkcije.[45] Odrasli s kronično boleznijo dihalnih poti naredijo manj dnevnih korakov kot njihovi zdravi vrstniki, število korakov pa je povezano s FEV_1 in zasoplostjo.[46] To podpira izogibanje dolgotrajni negibnosti po akutni bolezni, kadar je klinično primerno.

Preprečevanje okužb in akutnega poslabšanja

Pri odraslih, starih 65 let in več, je bila združena učinkovitost cepiva proti hospitalizaciji zaradi covida-19 56-odstotna, pri cepivih proti respiratornemu sincicijskemu virusu (RSV) med odraslimi, starimi 60 let in več, 79-odstotna, pri cepivu proti gripi s standardnim odmerkom pa 42-odstotna.[47] V treh preskušanjih, v katera je bilo vključenih 499.413 odraslih, starih 65 let in več, je cepivo proti gripi z velikim odmerkom zmanjšalo hospitalizacijo zaradi gripe za približno 40 % v primerjavi s cepivom s standardnim odmerkom, kar ustreza štirim sprejemom manj na 10.000 cepljenih oseb, pri čemer to podpirajo dokazi z visoko stopnjo zanesljivosti.[48] Pri osebah z ishemično boleznijo srca je bilo cepljenje proti gripi povezano s približno tretjino manj večjih neželenih srčnih dogodkov (MACE), kar prav tako podpirajo dokazi z visoko stopnjo zanesljivosti.[49]

Orofaringealna disfagija je bila po ocenah prisotna pri 46 % odraslih, starih 60 let in več, kar je pokazalo 39 raziskav. Povezana je bila s približno dvakrat večjo verjetnostjo za pljučnico in podhranjenost ter skoraj trikrat večjo verjetnostjo

za smrt, čeprav te ugotovitve temeljijo na opazovalnih podatkih. Te ugotovitve podpirajo zgodnje prepoznavanje orofaringealne disfagije.[50]

Javno zdravje, neenakost in skupna odgovornost

Leta 2025 je Svetovna zdravstvena skupščina (SZS) sprejela resolucijo o celostnem zdravju pljuč, v kateri države članice poziva, naj obravnavajo problematiko tobaka in vejpanja, onesnaženost zraka v zaprtih prostorih in na prostem, poklicna tveganja, slabe in prenatrpane življenjske razmere ter neenakopraven dostop do zdravil, cepiv in diagnostičnih storitev. Resolucija opisuje temeljne vzroke onesnaženosti zraka kot »pretežno socialno-ekonomske narave«.[51] Smernice SZO za kakovost zraka ugotavljajo, da se škodljivi učinki na zdravje pojavijo pri nižjih koncentracijah onesnaževal, kot je bilo znano doslej.[52]

Če bi zdravje dihal obravnavali le kot vprašanje osebnega vedenja, bi napačno predstavili tako njegove vzroke kot ukrepe, potrebne za njegovo izboljšanje.

Breme je neenakomerno porazdeljeno. Stopnje umrljivosti in invalidnosti so najvišje v najrevnejših državah;[1] približno 80 % smrti zaradi KOPB se zgodi v državah z nizkimi in srednjimi dohodki;[2] odvisnost od onesnažujočih gospodinjskih goriv pa je največja tam, kjer so viri najbolj omejeni.[19] Politike čistega zraka, nadzor nad tobakom, zdrava in ustrezno ogrevana stanovanja, predpisi na področju varnosti in zdravja pri delu ter enakovreden dostop do cepljenja, diagnoze in pljučne rehabilitacije ustvarjajo pogoje, v katerih so lahko prizadevanja posameznikov učinkovita. Podnebne spremembe, dim gozdnih požarov in ekstremna vročina povečujejo to izpostavljenost, čeprav so dokazi, ki jih posebej povezujejo s spremembami pljučne funkcije, za zdaj še pomanjkljivi. Če bi zdravje dihal obravnavali le kot vprašanje osebnega vedenja, bi s tem napačno predstavili tako njegove vzroke kot ukrepe, potrebne za njegovo izboljšanje.

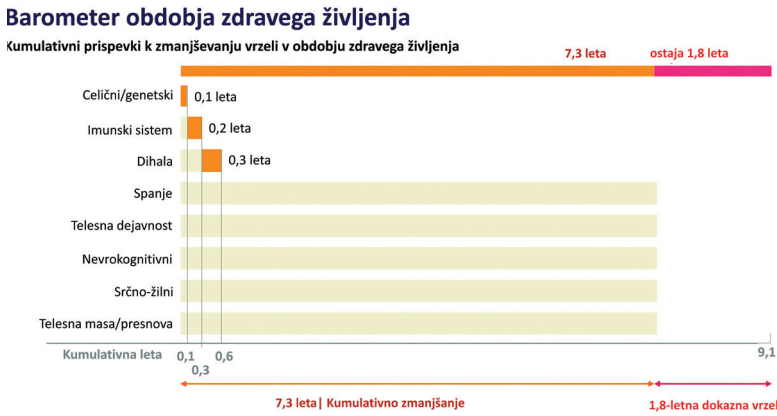
Zaključki

Dolgoživost dihal je odvisna od dosežene največje pljučne funkcije, od tega, kako dolgo se ta ohrani, in od hitrosti njenega poznejšega upadanja. Prioritete se skozi življenje spreminjajo: zgodaj zgraditi rezervo, jo ohranjati v odrasli dobi in vzdrževati odpornost v starejših letih. Ukrepi z najzanesljivejšo podporo so izogibanje tobaku, čistejši zrak, telesna dejavnost, cepljenje, zgodnja diagnostika, učinkovito obvladovanje bolezni in pravična politika.

Prioritete se v življenju spreminjajo: zgodaj zgraditi rezervo, jo ohranjati v odrasli dobi in vzdrževati odpornost v starejših letih.

Tu opisane povezave so skladne in služijo kot vodilo pri krepitvi in ohranjanju dihalne zmogljivosti, ki lahko prispeva k zdravi in srečni dolgoživosti.





Seznam referenc

1. Collaborators GBD 2019 CRD. Global burden of chronic respiratory diseases and risk factors, 1990–2019: an update from the Global Burden of Disease Study 2019. *EClinicalMedicine*. 2023;59:101936. doi:10.1016/j.eclinm.2023.101936

2. Stolz D, *et al*. Towards the elimination of chronic obstructive pulmonary disease: a Lancet Commission. *Lancet*. 2022;400:921–72. doi:10.1016/S0140-6736(22)01273-9

3. Collaborators GBD 2021 LRI and AR. Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990-2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Infect Dis*. 2024;24:974–1002. doi:10.1016/S1473-3099(24)00176-2

4. Rydell A, *et al*. FEV(1) and FVC as robust risk factors for cardiovascular disease and mortality: Insights from a large population study. *Respir Med*. 2024;227:107614. doi:10.1016/j.rmed.2024.107614

5. Robertson NM, *et al*. Preserved ratio impaired spirometry prevalence, risk factors, and outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2025;167:1591–614. doi:10.1016/j.chest.2024.12.025

6. Li QY, *et al*. Associations of lung function decline with risks of cognitive impairment and dementia: a meta-analysis and systematic review. *J Alzheimers Dis*. 2023;92:853–73. doi:10.3233/JAD-221136

7. Sepúlveda-Loyola W, *et al*. Pulmonary function is associated with frailty, hospitalization and mortality in older people: 5-year follow-up. *Heart Lung*. 2023;59:88–94. doi:10.1016/j.hrtlng.2023.01.020

8. Lang JJ, *et al*. Cardiorespiratory fitness is a strong and consistent predictor of morbidity and mortality among adults: an overview of meta-analyses representing over 20.9 million observations from 199 unique cohort studies. *Br J Sports Med*. 2024;58:556–66. doi:10.1136/bjsports-2023-107849

9. Satia I, *et al*. Normal age-related decline in forced vital capacity: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2026;35(181):250329. doi:10.1183/16000617.0329-2025

10. Lange P, *et al*. Lung-function trajectories leading to chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2015;373:111–22. doi:10.1056/NEJMoa1411532

11. Bui DS, *et al*. Childhood predictors of lung function trajectories and future COPD risk: a prospective cohort study from the first to the sixth decade of life. *Lancet Respir Med*. 2018;6:535–44. doi:10.1016/S2213-2600(18)30100-0

12. Agustí A, *et al*. Lung function in early adulthood and health in later life: a transgenerational cohort analysis. *Lancet Respir Med*. 2017;5:935–45. doi:10.1016/S2213-2600(17)30434-4

13. Bertels X, *et al*. Clinical relevance of lung function trajectory clusters in middle-aged and older adults. *ERJ Open Res*. 2024;10(1):00793–2023. doi:10.1183/23120541.00793-2023

14. Okyere DO, *et al*. Predictors of lung function trajectories in population-based studies: A systematic review. *Respirology*. 2021;26:938–59. doi:10.1111/resp.14142

15. Agache I, *et al*. The impact of exposure to tobacco smoke and e-cigarettes on asthma-related outcomes: Systematic review informing the EAACI guidelines on environmental science for allergic diseases and asthma. *Allergy*. 2024;79:2346–65. doi:10.1111/all.16151

16. Zhang W, *et al*. The relationship between particulate matter and lung function of children: A systematic review and meta-analysis. *Environ Pollut*. 2022;309:119735. doi:10.1016/j.envpol.2022.119735

17. van Boven MR, *et al*. Impaired lung function and associated risk factors in children born prematurely: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2024;33:240114. doi:10.1183/16000617.0114-2024

18. Voraphani N, *et al*. The role of growth and nutrition in the early origins of spirometric restriction in adult life: a longitudinal, multicohort, population-based study. *Lancet Respir Med*. 2022;10:59–71. doi:10.1016/S2213-2600(21)00355-6

19. Puzzolo E, *et al*. Estimated health effects from domestic use of gaseous fuels for cooking and heating in high-income, middle-income, and low-income countries: a systematic review and meta-analyses. *Lancet Respir Med*. 2024;12:281–93. doi:10.1016/S2213-2600(23)00427-7

20. Collaro AJ, *et al*. The effect of early childhood respiratory infections and pneumonia on lifelong lung function: a systematic review. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023;7:429–40. doi:10.1016/S2352-4642(23)00030-5

21. Li M, *et al*. Breastfeeding and lung function of children: a systematic review and meta-analysis. *J Paediatr Child Health*. 2025;61:324–32. doi:10.1111/jpc.16771

22. Balbinot F, *et al*. Does regular exercise impact the lung function of healthy children and adolescents? A systematic review and meta-analysis. *Pediatr Exerc Sci*. 2023;35:186–94. doi:10.1123/pes.2022-0045

23. Kaur J, *et al*. Health impacts of electronic nicotine delivery systems: an umbrella review of systematic reviews. *BMJ Open*. 2025;15:e100168. doi:10.1136/bmjopen-2025-100168

24. Vásconez-González J, *et al*. Effects of smoking marijuana on the respiratory system: a systematic review. *Subst Abus*. 2023;44:249–60. doi:10.1177/08897077231186228

25. Jha P, *et al*. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368:341–50. doi:10.1056/NEJMsa1211128

26. Doll R, *et al*. Mortality in relation to smoking: 50 years' observations on male British doctors. *BMJ*. 2004;328:1519. doi:10.1136/bmj.38142.554479.AE

27. Petrie K, *et al*. Smoking, respiratory symptoms, lung function and life expectancy: A longitudinal study of ageing. *Respirology*. 2024;29:471–8. doi:10.1111/resp.14683

28. Gross A, *et al*. Exposure to long-term ambient air pollution and lung function in adults: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2025;34(176):240264. doi:10.1183/16000617.0264-2024

29. Guyatt AL *et al*. Air pollution, lung function and mortality: survival and mediation analyses in UK Biobank. *ERJ Open Res*. 2024;10:00093-2024. doi:10.1183/23120541.00093-2024

30. Rabbani G, *et al*. Ever and cumulative occupational exposure and lung function decline in longitudinal population-based studies: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med*. 2023;80:51–60. doi:10.1136/oemed-2022-108237

31. Disease GI for COL. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: 2026 report [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease; 2026. Available from: https://goldcopd.org/

32. Krist AH, *et al*. Screening for lung cancer: US Preventive Services Task Force recommendation statement. *JAMA*. 2021;325:962–70. doi:10.1001/jama.2021.1117

33. Li J, *et al*. Associations between accelerated lung function decline and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Thorax*. 2026:thorax-2026-225507. doi:10.1136/thorax-2026-225507

34. Wu T, *et al*. Visceral adiposity and respiratory outcomes in children and adults: a systematic review. *Int J Obes (Lond)*. 2022;46:1083–100. doi:10.1038/s41366-022-01091-6

35. Weeldreyer NR, *et al*. Cardiorespiratory fitness, body mass index and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2025;59:339–46. doi:10.1136/bjsports-2024-108748

36. Janssens JP. Aging of the respiratory system: impact on pulmonary function tests and adaptation to exertion. *Clin Chest Med*. 2005;26:469–84, vi–vii. doi:10.1016/j.ccm.2005.05.004

37. Schneider JL, *et al*. The aging lung: Physiology, disease, and immunity. *Cell*. 2021;184:1990–2019. doi:10.1016/j.cell.2021.03.

38. Wang J, *et al*. Pulmonary function trajectories preceding death among older adults: a long-term community-based cohort study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2023;78:1219–26. doi:10.1093/gerona/glac188

39. Organization WH. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2020. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128

40. Pan J, *et al*. Effects of different exercise modalities on pulmonary function in older patients with sarcopenia:A systematic review and meta-analysis. *Arch Gerontol Geriatr*. 2026;145:106204. doi:10.1016/j.archger.2026.106204

41. Ma J, *et al*. Independent and joint relationships of physical activity and pulmonary function with the risk of all-cause mortality. *BMJ Open Respir Res*. 2025;12:e002818. doi:10.1136/bmjresp-2024-002818

42. Shu CC, *et al*. Mortality risk in patients with preserved ratio impaired spirometry: assessing the role of physical activity. *QJM*. 2024;117:436–44. doi:10.1093/qjmed/hcae010

43. Wu C, *et al*. Combined effect of sarcopenia and impaired respiratory function on all-cause death: a nationwide cohort study. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2026;17:e70275. doi:10.1002/jcsm.70275

44. van Iersel LEJ, *et al*. Nutrition as a modifiable factor in the onset and progression of pulmonary function impairment in COPD: a systematic review. *Nutr Rev*. 2022;80:1434–44. doi:10.1093/nutrit/nuab077

45. Lattanzi G, *et al*. Effect of macronutrients or micronutrients supplementation on nutritional status, physical functional capacity and quality of life in patients with COPD: a systematic review and meta-analysis. *J Am Nutr Assoc*. 2024;43:473–87. doi:10.1080/27697061.2024.2312852

46. Griffiths B, *et al*. Physical inactivity in chronic airways disease: an important candidate in the treatable traits paradigm. *Eur Respir Rev*. 2026;35:250165. doi:10.1183/16000617.0165-2025

47. Scott J, *et al*. Updated evidence for Covid-19, RSV, and influenza vaccines for 2025-2026. *N Engl J Med*. 2025;393:2221–42. doi:10.1056/NEJMsa2514268

48. Zhao W, *et al*. Effect of high-dose versus standard-dose influenza vaccines on hospitalisation outcomes and mortality in older adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2026;7:100870. doi:10.1016/j.lanhl.2026.100870

49. Jin C, *et al*. Influenza vaccination and cardiovascular and respiratory outcomes in high-risk populations: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyzes. *Front Immunol*. 2026;17:1798398. doi:10.3389/fimmu.2026.1798398

50. Banda KJ, *et al*. Prevalence of oropharyngeal dysphagia and risk of pneumonia, malnutrition, and mortality in adults aged 60 years and older: a meta-analysis. *Gerontology*. 2022;68:841–53. doi:10.1159/000520326

51. Assembly WH. Resolution WHA78.5. Promoting and prioritizing an integrated lung health approach. Seventy-eighth World Health Assembly, agenda item 13.1, 27 May 2025 [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2025. Available from: https://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA78/A78_R5-en.pdf

52. Organization WH. WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM2.5 and PM10), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2021. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240034228

Ključna vloga spanja pri radoživi dolgoživosti

»Spanec, ki znova splete razparano prejo skrbi
... Balzam ranjenih duš, druga jed velike narave,
glavni hranitelj na gostiji življenja.«
William Shakespeare, Macbeth

Uvod

Spanje kot dejavnik zdravega staranja

Spanje je vedno bolj prepoznano kot temeljni dejavnik zdrave dolgoživosti, saj vpliva na delovanje srca in žilja, nevrokognitivno zdravje, imunsko odpornost, uravnavanje presnove ter sposobnost telesa, da s staranjem ohranja fiziološko stabilnost. Dokazi kažejo, da zdravo spanje ni le vprašanje zadostnega števila prespanih ur. Pomembno je, da je neprekinjeno, redno, časovno ustrezno in da sledi naravnemu zaporedju faz. Zato ljudem, ki preživijo osem ur v postelji, a se večkrat prebujajo ali imajo moten cirkadiani ritem, takšno spanje morda ne prinaša enakih fizioloških koristi kot tistim, ki spijo neprekinjeno in ob ustreznem času.

Ameriško združenje za srce (AHA) je pomen spanja prepoznalo tako, da je leta 2022 trajanje spanja vključilo v svoj okvir Life's Essential 8 za zdravje srca in žilja.[1] V svoji poznejši znanstveni izjavi iz leta 2025 je poudarilo, da je zdravje spanja večrazsežno in da samo trajanje ne more ustrezno zajeti povezave med spanjem in kardiometaboličnimi boleznimi.[2]

Kaj je zdravo spanje?

Posamezne razsežnosti spanja so prikazane na sliki 1. Večini odraslih se priporoča približno 7–9 ur spanja na noč, čeprav se individualne potrebe razlikujejo. Spanje sestavljajo ponavljajoči se cikli spanja brez hitrih gibov zrkel (NREM) in spanja s hitrimi gibi zrkel (REM). Globoko spanje NREM oziroma spanje s počasnimi valovi (SWS) je posebej izrazito v zgodnejšem delu noči, medtem ko je spanje REM običajno značilno za obdobja proti jutru. Obe fazi sta pomembni, čeprav se njune funkcije prekrivajo. Spanje NREM prispeva k obdelavi spomina in več nevroendokrinim funkcijam, spanje REM pa je pomembno za nekatere vidike čustvene obdelave in obdelave spomina.

S staranjem se delež spanja s počasnimi valovi pogosto zmanjša, nočna prebujanja pa postanejo pogostejša. Te spremembe niso nujno patološke, vendar vztrajnih motenj spanja ne bi smeli zanemariti kot neizogibno posledico staranja.

Razsežnost	Pomen
Trajanje	Skupni čas spanja.
Neprekinjenost	Neprekinjen spanec z malo prebujanji ali mikroprebujanji.
Struktura	Normalni cikli spanja NREM in REM, vključno s spanjem s počasnimi valovi.
Rednost	Dosleden čas spanja in budnosti iz dneva v dan.
Cirkadiana usklajenost	Usklajenost spanja z notranjimi biološkimi ritmi.
Učinkovitost	Delež časa v postelji, ki ga prespimo.
Dnevno delovanje	Krepčilna budnost in kognitivna zmogljivost.

Slika 1. Razumevanje zaporedja faz spanja.

Prekinjeno, moteno in neredno spanje

Prekinjenost spanja posebej označuje ponavljajoče se prekinitve neprekinjenosti spanja, vključno s prebujanji, mikroprebujanji in prehodi med fazami. Moteno spanje je širša opredelitev: zajema prekinjanje in omejevanje spanja, nespečnost, spremenjeno zaporedje faz spanja, motnje dihanja v spanju in cirkadiano neusklajenost. Cirkadiana motnja pomeni neustrezno razmerje med spanjem in endogenimi 24-urnimi ritmi, tudi kadar se zdi skupni čas spanja ustrezen.

Posledice in vzroki

Ponavljajoča se prebujanja lahko prekinejo obnovitvene faze spanja ter prispevajo k dnevni zaspanosti, zmanjšani pozornosti, aktivaciji avtonomnega živčevja in vnetnim spremembam. Prekinjeno spanje je lahko posledica apneje med spanjem, periodičnih gibov okončin, bolečine, nokturije, hrupa ali zdravil. Nekatera kratka prebujanja so normalna, zlasti v poznejšem življenjskem obdobju, njihov klinični pomen pa je odvisen od pogostosti, osnovnega vzroka in funkcionalnih posledic.

Izmensko delo, izmenični urniki dela, potovanja med časovnimi pasovi in spremenljivi vzorci odhajanja k počitku lahko povzročijo cirkadiano neusklajenost. Samo trajanje spanja teh motenj ne razkrije. Osebi, ki spita enako število ur, imata lahko različne biološke posledice, ker se časovna razporeditev in rednost razlikujeta.

Prekinjeno spanje lahko ovira naravno zaporedje faz in zmanjša učinkovitost spanja, tudi kadar skupni čas, preživet v postelji, ostane nespremenjen. Vzroki vključujejo obstruktivno apnejo med spanjem (OSA), periodične gibe okončin, bolečino, nokturijo, okoljski hrup, obveznosti negovanja in nekatera zdravila. Glavne posledice prekinjenega spanja so lahko oslabljeno kognitivno delovanje, zmanjšana dnevna budnost, spremenjeno uravnavanje avtonomnega živčevja ter aterosklerotične spremembe.[3, 4] Kratka prebujanja so sicer popolnoma naravni del spanja in z leti postanejo vse pogostejša. Prekinjeno spanje postane klinično pomembno, kadar so prebujanja čezmerna, povezana s simptomi ali pa jih spremlja osnovna bolezen.

Zdrave spalne navade v procesu staranja podpirajo uravnavanje srca in žilja, nevrokognitivno zmogljivost, imunsko odpornost, presnovno homeostazo in fiziološko odpornost. Njegov pomen za zdravo dolgoživost presega število prespanih ur: pomembne so tudi neprekinjenost, zaporedje faz, rednost in cirkadiana časovna razporeditev spanja. Večina dokazov, ki spanje povezujejo z demenco, boleznimi srca in žilja in umrljivostjo, je opazovalnih.

Randomizirane in eksperimentalne raziskave prinašajo močnejše dokaze o učinkih na vmesne izide, vključno z občutljivostjo za inzulin, krvnim tlakom, pozornostjo in energijskim vnosom.

Zdravje srca in žilja

Spanje običajno spremljata zmanjšana simpatična aktivnost in nočni padec krvnega tlaka. Prekinjeno spanje je povezano s povečanim srčno-žilnim tveganjem, tudi kadar se zdi skupno trajanje spanja ustrezno. Ponavljajoča se prebujanja, kratke kortikalne aktivacije in motena neprekinjenost spanja lahko ovirajo normalno nočno srčno-žilno okrevanje, spodbujajo aktivacijo avtonomnega živčevja in vnetij ter prispevajo k žilni disfunkciji. Te posledice so povezane s povečano pojavnostjo hipertenzije, ateroskleroze in možganske kapi ter srčno-žilno umrljivostjo.

V longitudinalni raziskavi Sleep Heart Health Study so imele ženske z bremenom motenj spanja, ki je predstavljalo 6,5 % ali več časa spanja, za približno 60 % višjo srčno-žilno umrljivost kot tiste pod tem pragom, ob prilagoditvi za druge sospremenljivke, ter za 21 % povečano umrljivost zaradi katerega koli vzroka.[5] Pri moških je bila ta povezava manj dosledna. UK Biobank je obsežna biomedicinska podatkovna zbirka in raziskovalni vir, ki vsebuje podrobne zdravstvene in genetske podatke približno pol milijona ljudi v Združenem kraljestvu. V kohorti Biobank, ki je vključevala 72.269 odraslih, so imele osebe z nerednim spanjem v približno osmih letih za 26 % večje tveganje za miokardni infarkt (MI), srčno popuščanje ali možgansko kap v primerjavi z osebami z rednim spanjem.[6] V raziskavi z več kot 1600 odraslimi je bila objektivno ocenjena prekinjenost spanja povezana z večjim aterosklerotičnim bremenom, vključno z večjim številom provnetnih celic, kot so nevtrofilci in monociti.[4]

Nevrokognitivno zdravje

Zdravi vzorci spanja prispevajo h konsolidaciji spomina, pozornosti, izvršilnemu delovanju in čustveni stabilnosti. Nasprotno pa so motnje med spanjem in prekinjeno spanje povezani z oslabljenim kognitivnim delovanjem, pospešenim kognitivnim upadom in povečanim tveganjem za demenco, zlasti Alzheimerjevo bolezen. Poudariti je treba, da teh povezav ni mogoče v celoti pojasniti z zmanjšanim trajanjem spanja: na delovanje možganov lahko neodvisno vplivajo motnje neprekinjenosti spanja, motena aktivnost počasnih valov (SWA) in porušen cirkadiani ritem.

V prospektivni raziskavi 737 starejših odraslih brez demence je bilo vsako povečanje izmerjene prekinjenosti spanja za en standardni odklon povezano z 22-odstotno večjim tveganjem za Alzheimerjevo bolezen (slika 2).[3] Večja prekinjenost je napovedovala tudi hitrejši kognitivni upad. Med 88.094 udeleženci UK Biobank so imeli tisti s podpovprečnim indeksom rednosti spanja 53-odstotno večje tveganje za novonastalo demenco v primerjavi z udeleženci s povprečnimi rezultati v več kot sedemletnem obdobju spremljanja.[7] V raziskavi Whitehall II (7959 udeležencev) je bilo redno spanje šest ur ali manj pri starosti 50, 60 in 70 let povezano s približno 30-odstotno večjim tveganjem za demenco v primerjavi s posamezniki, ki so spali vsaj sedem ur (slika 2).[8]

Možne poti, ki povezujejo motnje spanja s slabšim nevrokognitivnim zdravjem, so lahko žilna disfunkcija, nevrovnetje, oslabljeno utrjevanje spomina in spremenjeno odstranjevanje možganskih metabolitov, kot je amiloid β. Potrebne so nadaljnje raziskave, zlasti za izključitev možnosti, da so zgodnje nevrokognitivne spremembe same vzrok motenega spanja, vendar razpoložljive raziskave kažejo na jasno povezavo med slabo kakovostjo in trajanjem spanja ter povečanim tveganjem za demenco.



Slika 2. Izbrane epidemiološke ugotovitve o motnjah spanja.

Imunost in nalezljive bolezni

Spanje usklajuje prehajanje imunskih celic, vnetno signaliziranje in odzive pridobljenega imunskega sistema. Tudi sama okužba lahko spremeni spanje, zato je vpliv med njima dvosmeren. Kronične motnje spanja lahko oslabijo obrambne mehanizme gostitelja proti okužbi, hkrati pa spodbujajo sistemsko vnetje. Ta navidezni paradoks je ključen za razumevanje povezave med spanjem in imunostjo.

Raziskave pri ljudeh kažejo, da nezadostno spanje zmanjša nekatere odzive na cepiva in je povezano s povečano dovzetnostjo za virusne okužbe dihal. Novejši dokazi, ki posebej proučujejo prekinjenost spanja, kažejo, da lahko ponavljajoče se prekinitve spanja oslabijo pridobljeno imunost, ki je odgovorna za hitrejše odzive na pretekle okužbe, ter zaščito po cepljenju proti gripi.

V raziskavi s 164 odraslimi je bilo manj kot šesturno spanje povezano s približno štirikrat večjo verjetnostjo za razvoj eksperimentalno izzvanega klinično izraženega prehlada v primerjavi z več kot sedemurnim spanjem (slika 2).[9] V ločeni raziskavi so prav tako ugotovili, da je bilo pri posameznikih, ki so v obdobju dveh tednov poročali o manj kot sedmih urah spanja na noč, skoraj trikrat bolj verjetno, da bodo po vnosu nosnih kapljic z virusom prehlada razvili okužbo.[10] V isti raziskavi je bila prekinjenost spanja povezana z več kot petkratnim povečanjem verjetnosti za prehlad. Takšne motnje spanja v času cepljenja so povezane s šibkejšimi protitelesnimi odzivi.[11] Pomemben prispevek k tej razpravi je ugotovitev, da je dober nočni spanec neposredno po cepljenju povezan z izboljšanim imunološkim spominom v limfocitih, ki so odgovorni za imunost, pridobljeno s cepljenjem.[12]

Na splošno izidi in opažanja iz teh in drugih raziskav jasno kažejo, da je optimizacija spanja pomemben del ohranjanja zdravega imunskega odziva, ki omogoča uspešno spopadanje z vsakodnevno izpostavljenostjo patogenom, povzročiteljem pogostih nalezljivih bolezni.

Presnovno in endokrino zdravje

Spanje je pomemben regulator presnovne in endokrine homeostaze, pri čemer se kopičijo dokazi, ki nezadostno, prekinjeno in neredno spanje povezujejo z inzulinsko rezistenco, oslabljeno toleranco za glukozo, debelostjo in sladkorno boleznijo tipa 2 (T2D). Tudi spremembe vzorcev spanja pri izmenskih delavcih, ki se morajo prilagajati različnim cirkadianim ritmom, pomembno vplivajo na merljivo toleranco za glukozo.[13]

Nadzorovane raziskave omejevanja spanja kažejo neugodne učinke na občutljivost za inzulin, kar potrjuje vzročni vpliv na kratkoročno presnovno fiziologijo. Randomizirano preskušanje pri ženskah je pokazalo, da je šesttedensko kronično skrajšanje nočnega spanja za povprečno 1,5 ure zmanjšalo občutljivost na inzulin neodvisno od sprememb telesne zamaščenosti.[14] To kaže, da nezadostno spanje lahko neposredno poslabša presnovo glukoze in da posledica tega ni le povečanje telesne teže.

Sistematični pregled 21 randomiziranih raziskav iz leta 2022 je pokazal, da so omejevanje spanja, cirkadiana neusklajenost in zaviranje spanja s počasnimi valovi neugodno vplivali na občutljivost za inzulin. Pri tem je treba poudariti, da so bili ti izidi očitni pri kroničnih oblikah motenj spanja, ne pa pri prekinjenem spanju, kar kaže, da imajo različne motnje spanja različne presnovne posledice.

Rednost spanja je morda posebej pomembna pri presnovi glukoze. Raziskava s 73.630 udeleženci kohorte UK Biobank je pokazala, da je bilo neredno spanje v osmih letih spremljanja povezano z 38-odstotno večjo incidenco sladkorne bolezni tipa 2 v primerjavi z rednim spanjem.[15] Ta povezava je vztrajala tudi pri ljudeh, ki so spali vsaj priporočljivih sedem ur. Epidemiološke študije dosledno ugotavljajo povezavo v obliki črke U med trajanjem spanja in pojavom sladkorne bolezni tipa 2, pri čemer je najmanjše tveganje na splošno opaženo pri sedem- do osemurnem spanju na noč.

V randomizirani študiji podaljšanja spanja pri odraslih s čezmerno telesno maso in običajno kratkim spanjem je bilo dodatno spanje kot odziv na svetovanje o higieni spanja povezano z nižjim objektivno izmerjenim vnosom energije.[16] Izboljšanje trajanja spanja je bilo povezano tudi z več energije in budnosti podnevi ter z boljšim splošnim razpoloženjem. Takšni rezultati kažejo, da je spanje pomemben dejavnik v strategijah za preprečevanje debelosti in sladkorne bolezni tipa 2, čeprav ostaja negotovo, ali lahko samo zdravljenje motenj spanja prepreči pojav sladkorne bolezni ali podaljša življenjsko dobo.

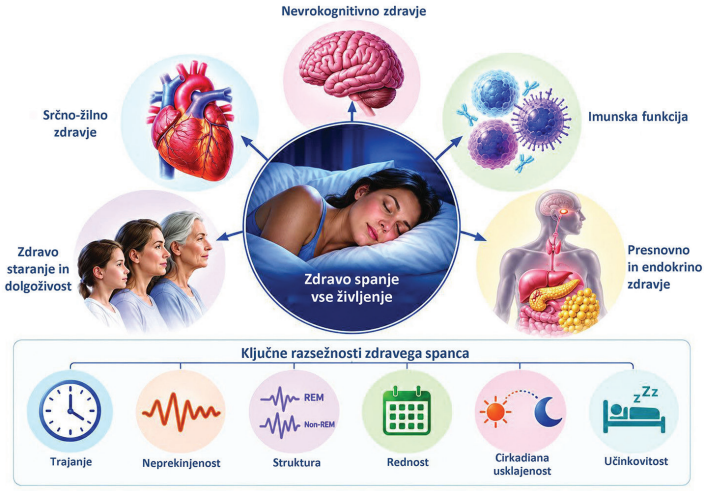
Redno spanje, umrljivost in dolgoživost

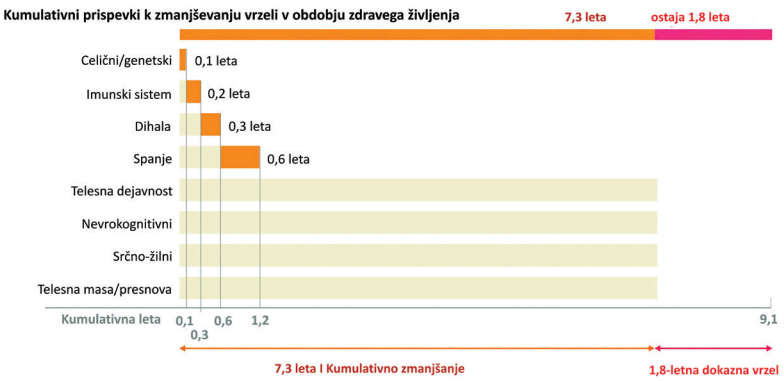
V več raziskavah so z uporabo podatkov udeležencev iz UK Biobank proučevali povezavo med rednostjo spanja in umrljivostjo. Po ugotovitvah raziskave Biobank, ki je temeljila na akcelerometrih in je vključevala 88.975 udeležencev, so imeli posamezniki v najnižjem percentilu rednosti spanja ob sedemletnem spremljanju za 53 % večje prilagojeno tveganje za umrljivost zaradi vseh vzrokov (slika 2) v primerjavi s skupino s povprečno rednostjo spanja.[17] Druga raziskava pri 60.977 odraslih v UK Biobank je pokazala, da je pogostejše redno spanje povezano z do 48-odstotno nižjo umrljivostjo zaradi vseh vzrokov, 57-odstotno nižjo umrljivostjo zaradi kardiometabolične bolezni in do 39-odstotno zmanjšano umrljivostjo zaradi raka.[18]

Podatki potrjujejo, da so moteno, nezadostno in neredno spanje povezani s povečano umrljivostjo zaradi številnih vzrokov. Nasprotno pa lahko redno in okrepčilno spanje prispeva k daljši življenjski dobi in bolj zdravemu življenju.

Zaključek

Spanje je skupaj s prehrano, telesno dejavnostjo in obvladovanjem srčno-žilnih tveganj temeljni del celostnega pristopa k zdravemu staranju. Podatki potrjujejo njegove pozitivne učinke na nevrokognitivno, presnovno, srčno-žilno in imunološko fiziologijo. Neprekinjenosti in rednosti spanja je treba nameniti posebno pozornost, ker samo nočno trajanje spanja ne zadošča za oceno njegove kakovosti. Kljub temu so potrebna nadaljnja obsežna klinična preskušanja, da bi ugotovili, kolikšen delež zdrave življenjske dobe je mogoče dejansko pridobiti s ciljnimi posegi na področju spanja.





Seznam referenc

1. Lloyd-Jones DM, *et al*. Life's Essential 8: Updating and Enhancing the American Heart Association's Construct of Cardiovascular Health: A Presidential Advisory From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(5):e18–e43. doi: 10.1161/cir.0000000000001078

2. St-Onge M-P, *et al*. Multidimensional Sleep Health: Definitions and Implications for Cardiometabolic Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circ: Cardiovasc Qual Outcomes*. 2025;18(5):e000139. doi: 10.1161/hcq.0000000000000139

3. Lim ASP, *et al*. Sleep Fragmentation and the Risk of Incident Alzheimer's Disease and Cognitive Decline in Older Persons. *Sleep*. 2013;36(7):1027–32. doi: 10.5665/sleep.2802

4. Vallat R, *et al*. Broken sleep predicts hardened blood vessels. *PLoS Biol*. 2020;18(6):e3000726. doi: 10.1371/journal.pbio.3000726

5. Shahrbabaki SS, *et al*. Sleep arousal burden is associated with long-term all-cause and cardiovascular mortality in 8001 community-dwelling older men and women. *Eur Hear J*. 2021;42(21):2088–99. doi: 10.1093/eurheartj/ehab151

6. Chaput J-P, *et al*. Sleep regularity and major adverse cardiovascular events: a device-based prospective study in 72 269 UK adults. *J Epidemiol Community Health*. 2025;79(4):257–64. doi: 10.1136/jech-2024-222795

7. Yiallourou SR, *et al*. Association of the Sleep Regularity Index With Incident Dementia and Brain Volume. *Neurology*. 2024;102(2):e208029. doi: 10.1212/wnl.0000000000208029

8. Sabia S, *et al*. Association of sleep duration in middle and old age with incidence of dementia. *Nat Commun*. 2021;12(1):2289. doi: 10.1038/s41467-021-22354-2

9. Prather AA, *et al*. Behaviorally Assessed Sleep and Susceptibility to the Common Cold. *Sleep*. 2015;38(9):1353–9. doi: 10.5665/sleep.4968

10. Cohen S, *et al*. Sleep Habits and Susceptibility to the Common Cold. *Arch Intern Med*. 2009;169(1):62–7. doi: 10.1001/archinternmed.2008.505

11. Spiegel K, *et al*. A meta-analysis of the associations between insufficient sleep duration and antibody response to vaccination. *Curr Biol*. 2023;33(5):998–1005.e2. doi: 10.1016/j.cub.2023.02.017

12. Lange T, *et al*. Sleep after Vaccination Boosts Immunological Memory. *J Immunol*. 2011;187(1):283–90. doi: 10.4049/jimmunol.1100015

13. Morris CJ, *et al*. Endogenous circadian system and circadian misalignment impact glucose tolerance via separate mechanisms in humans. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2015;112(17):E2225–34. doi: 10.1073/pnas.1418955112

14. Zuraikat FM, *et al*. Chronic Insufficient Sleep in Women Impairs Insulin Sensitivity Independent of Adiposity Changes: Results of a Randomized Trial. *Diabetes Care*. 2024;47(1):117–25. doi: 10.2337/dc23-1156

15. Chaput J-P, *et al*. Sleep Irregularity and the Incidence of Type 2 Diabetes: A Device-Based Prospective Study in Adults. *Diabetes Care*. 2024;47(12):2139–45. doi: 10.2337/dc24-1208

16. Tasali E, *et al*. Effect of Sleep Extension on Objectively Assessed Energy Intake Among Adults With Overweight in Real-life Settings. *JAMA Intern Med*. 2022;182(4):365–74. doi: 10.1001/jamainternmed.2021.8098

17. Cribb L, *et al*. Sleep regularity and mortality: a prospective analysis in the UK Biobank. *Elife*. 2023;12:RP88359. doi: 10.7554/elife.88359

18. Windred DP, *et al*. Sleep regularity is a stronger predictor of mortality risk than sleep duration: A prospective cohort study. *Sleep*. 2023;47(1):zsad253. doi: 10.1093/sleep/zsad253

Aktivni vse življenje: telesna dejavnost v vseh življenjskih obdobjih

»Telesna pripravljenost je prvi pogoj za srečo.«
Joseph Pilates

Uvod

Telesna dejavnost kot naložba za vse življenje

Delež odraslih po svetu, ki ne dosegajo priporočenih ravni telesne dejavnosti, se je z manj kot četrtine leta 2000 povečal na skoraj tretjino leta 2022 (1,8 milijarde ljudi) in naj bi se povečeval še naprej.[1] Takšne številke temeljijo na izrazih, ki se pogosto uporabljajo izmenično. Telesna dejavnost je vsako telesno gibanje, pri katerem se porablja energija. Telesna vadba je načrtovana, strukturirana podskupina telesne dejavnosti, namenjena izboljšanju telesne pripravljenosti, telesna pripravljenost pa je rezultat oziroma skupek lastnosti, kot sta vzdržljivost in moč, in ne le vedenje.[2] Šport je še ena oblika telesne dejavnosti, s katerim se ljudje ukvarjajo rekreativno ali organizirano zaradi telesne pripravljenosti, dobrega počutja, družbene povezanosti ali tekmovanja.[3] Na drugem koncu spektra sedeče vedenje pomeni sedenje, počivanje v polležečem položaju ali ležanje v budnem stanju z zelo nizko porabo energije, medtem ko telesna nedejavnost pomeni nedoseganje smernic za telesno dejavnost ne glede na držo.[4]

Kot merilo se v celotnem besedilu uporabljajo smernice Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) za odrasle: 150 do 300 minut zmerno intenzivne aerobne telesne dejavnosti na teden ali 75 do 150 minut visoko intenzivne dejavnosti oziroma kombinacija obeh, poleg tega pa vadba za krepitev mišic dvakrat ali večkrat na teden. Pri starejših odraslih smernice poudarjajo tudi ohranjanje funkcionalne zmožnosti in preprečevanje padcev.[5] Te ravni so cilji, ne pragovi: kakršna koli telesna dejavnost je boljša kot nobena, največje koristi pa nastopijo, ko se najmanj dejavni začnejo gibati.[6]

Nikoli ni prepozno začeti. Med 315.000 odraslimi v ZDA so imeli tisti, ki so bili v zgodnji odraslosti večinoma telesno nedejavni in so postali telesno dejavni med 40. in 61. letom starosti, približno 35 % manjše tveganje za umrljivost zaradi katerega koli vzroka, kar je primerljivo s tveganji pri tistih, ki so

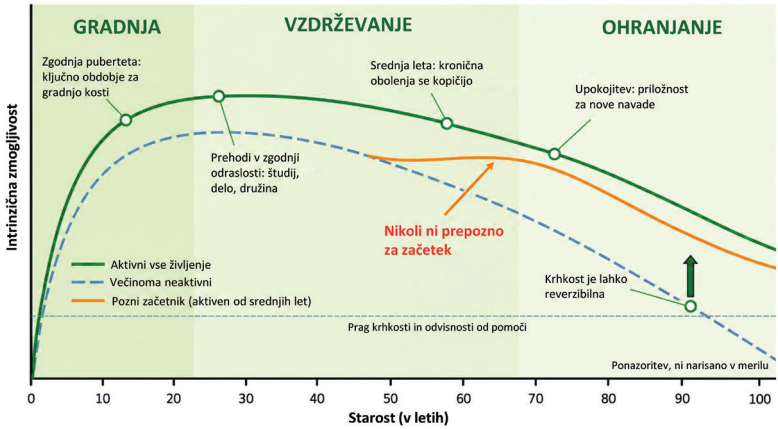
bili dejavni že od adolescence.[7] Poleg dolgoživosti SZO zdravo staranje opredeljuje skozi funkcionalno zmožnost: sposobnost zadovoljevanja osnovnih potreb, ohranjanja mobilnosti, učenja, vzdrževanja odnosov in prispevanja k družbi,[8] in to poglavje dosledno uporablja ta okvir.

Konceptualni okvir: Krepitev in ohranjanje intrinzične zmogljivosti

Okvir SZO temelji na intrinzični zmogljivosti, tj. skupku vseh telesnih in duševnih zmogljivosti, na katere se lahko človek opre, razvrščenih v pet področij: gibanje, kognicija, psihološko zdravje, senzorične funkcije, kot sta vid in sluh, ter vitalnost, kar pomeni energijo in fiziološko rezervo.[9] Intrinzična zmogljivost napoveduje tudi nadaljnji potek. V britanski kohorti več kot 2500 odraslih, starejših od 60 let, je bila intrinzična zmogljivost tesno povezana s poznejšo izgubo sposobnosti za opravljanje vsakodnevnih opravil in je ta upad pojasnila v večji meri kot sama starost.[10]

Telesna dejavnost pomaga ohranjati intrinzično zmogljivost. V kohortah iz ZDA, Združenega kraljestva in Evrope so dejavnejši ljudje dosegali boljše rezultate na skoraj vseh področjih, najizraziteje pri gibanju, psihološkem zdravju in vitalnosti.[11] Preskušanja kažejo, da so koristi dejanske in odvisne od vadbe. Na Japonskem je šest mesecev aerobne vadbe izboljšalo gibanje in psihološko zdravje, medtem ko je vadba za moč izboljšala predvsem vitalnost. Pri tem je izboljšanje trajalo, dokler se je nadaljevala vadba.[12]

V celotnem življenjskem obdobju intrinzična zmogljivost nakazuje lok treh faz, ki določa zgradbo preostanka tega poglavja (slika 1):
1) njena krepitev v zgodnjem življenjskem obdobju, 2) njeno vzdrževanje v odrasli dobi in 3) njeno ohranjanje v starosti.



Slika 1. Pomen telesne dejavnosti v dolgem in zdravem življenju.

Otroštvo in mladostništvo: Razvijanje zmožnosti za življenje

V zgodnjem otroštvu telesna dejavnost manj spominja na vadbo in bolj na igro.[13] Temeljne gibalne spretnosti, kot so tek, skakanje, metanje in lovljenje, so dosledno povezane z večjo telesno dejavnostjo in boljšo telesno pripravljenostjo v otroštvu.[14] Pomaga tudi okolje: v varstvu otrok je prosta igra na pobudo otrok prinesla več telesne dejavnosti kot dejavnosti, ki so jih vodili vzgojitelji, čas na prostem pa je skoraj početveril količino zmerne do intenzivne telesne dejavnosti v primerjavi s časom v zaprtih prostorih.[15]

V šolski dobi in mladostništvu se oblikujeta največja kostna masa in kardiorespiratorna zmogljivost (sposobnost srca in pljuč, da med daljšim naporom zagotavljata kisik), zaloga, iz katere telo črpa še desetletja pozneje. SZO priporoča, da so otroci in mladostniki, stari 5–17 let, čez teden v povprečju vsak dan vsaj 60 minut zmerno do intenzivno telesno dejavni, vsaj tri dni pa naj izvajajo tudi intenzivno dejavnost za krepitev mišic in kosti, pri čemer navaja koristi za telesno pripravljenost, zdravje srca in presnove, zdravje kosti, miselne sposobnosti in duševno zdravje.[16] Vendar 81 % šolajočih se mladostnikov po vsem svetu teh priporočil ne dosega, dekleta pogosteje kot fantje (približno

85 % v primerjavi z 78 %),[17] zato je treba ohranjanju telesne dejavnosti deklet v puberteti nameniti posebno pozornost.

Zgodnja puberteta je izjemno občutljivo obdobje za kosti: v tej fazi se nakopiči približno 30 % kostne mase odraslega človeka, vseh osem kontroliranih preskušanj vadbe z obremenitvijo, kot so skoki, izvedenih v zgodnji puberteti, pa je pokazalo izboljšanje stanja kosti.[18] Del te prednosti se ohrani: desetletje pozneje, v mladosti, so imeli telesno dejavni mladostniki še vedno približno 8–10 % več kostne mase v kolku, kjer zlomi v poznejšem življenju postanejo resno tveganje.[19]

Koristi segajo dlje od telesne pripravljenosti: ukvarjanje s športom je pri mladih povezano z večjim samospoštovanjem, močnejšo socialno povezanostjo in manj depresivnimi simptomi.[20]

Zgodnja odraslost: Preprečevanje upada dejavnosti

V zgodnji odraslosti se zmogljivost, zgrajena v prejšnjih obdobjih, začne zmanjševati zaradi vrste običajnih življenjskih prehodov, od katerih vsak nekoliko zmanjša dejavnost. V 49 longitudinalnih kohortah se je telesna dejavnost zmerne do visoke intenzivnosti od mladostništva do zgodnje odraslosti v povprečju zmanjšala za približno 13 %.[21] Velik del tega upada sovpada z vsakdanjimi življenjskimi mejniki: pregled 107 raziskav je zmanjševanje dejavnosti povezal z vsako višjo ravnjo izobrazbe ter s selitvijo k partnerju, sklenitvijo zakonske zveze in starševstvom.[22] Pomanjkanje časa je ovira, ki jo mladi navajajo najpogosteje.[23]

Ker so ti prehodi predvidljivi, hkrati predstavljajo priložnosti, da gibanje vključimo v vsakodnevne rutine, namesto da bi ga omejili le na prosti čas. Dober primer je aktivna mobilnost: pri mladih finskih moških je aktivna pot na delo ali študij, na primer hoja ali kolesarjenje, napovedovala manjše srčno-žilno tveganje.[24]

Nosečnost ni razlog za prenehanje. SZO priporoča, da ženske brez kontraindikacij ostanejo telesno dejavne ves čas nosečnosti in po porodu, pri čemer navaja manjše tveganje za preeklampsijo, nosečnostno sladkorno bolezen in poporodno depresijo, ne da bi se pri tem povečalo tveganje za mrtvorojenost ali zaplete pri novorojenčku.[5]

Srednja leta in upokojitev: Vlaganje v prihodnja desetletja

Srednja leta so obdobje, v katerem se začnejo kopičiti kronične bolezni, dejavnost pa je eden najučinkovitejših varovalnih dejavnikov. Visoka raven telesne dejavnosti je povezana s približno 40-odstotno manjšo verjetnostjo za pojav pet ali več kroničnih bolezni,[25] povečanje telesne dejavnosti v srednjih letih pa upočasni kopičenje kardiometaboličnih dejavnikov tveganja, kot sta zvišan krvni tlak ter zvišana raven krvnega sladkorja in lipidov v krvi.[26] Telesna dejavnost varuje tudi duševno zdravje: pri dejavnejših ljudeh je verjetnost za razvoj depresije za približno šestino manjša, ta vzorec pa je opazen od mladosti do starosti.[27]

Trdni dokazi povezujejo višjo raven telesne dejavnosti z manjšim tveganjem za več vrst raka, najzanesljiveje za raka debelega črevesa, dojk in endometrija.[28] Pri bolnikih po diagnozi raka je vadba na splošno varna in lahko ublaži tesnobo, depresivne simptome in utrujenost ter izboljša telesno zmogljivost in kakovost življenja.[29] Telesna dejavnost dopolnjuje presejanje za raka in zdravljenje, vendar ne more nadomestiti nobenega od njiju.

Menopavza je izrazita prelomnica za kosti, saj upadanje ravni estrogena pospeši zmanjševanje kostne mase.

Menopavza je izrazita prelomnica za kosti, saj upadanje ravni estrogena pospeši zmanjšanje kostne mase. Vadba za moč po menopavzi zanesljivo izboljšuje kostno gostoto, najdosledneje pri visoki intenzivnosti (približno 70 % ali več največjega bremena, ki ga lahko oseba dvigne enkrat) trikrat na teden ali pogosteje.[30]

Ko se ljudje približujejo starejšemu življenjskemu obdobju, se glavni cilj dejavnosti preusmeri z zmogljivosti na funkcionalno zmožnost. Upokojitev predstavlja naravno priložnost: raven dejavnosti se pogosto poveča prav v času tega prehoda,[31] zato je to idealen čas za oblikovanje trajnih navad. Funkcionalna zmožnost postane tudi merilo zdravega staranja: v veliki kohorti starejših žensk je običajna hitrost hoje močneje napovedovala preživetje kot moč prijema ali sposobnost večkratnega vstajanja s stola.[32]

Telesna vadba kot ukrep za podaljšanje obdobja zdravega življenja

Redna telesna dejavnost je eden najučinkovitejših načinov za ohranjanje presnovnega zdravja v procesu staranja, ko se poveča tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 (T2D) in bolezni srca in žilja (BSŽ). To je še posebej očitno pri odzivu telesa na inzulin in pri homeostazi glukoze. Ko mišične celice postanejo odporne proti inzulinu, se lahko raven glukoze v krvi zviša, kar sčasoma privede do prediabetesa in sladkorne bolezni tipa 2.

Redna telesna dejavnost je eden najučinkovitejših načinov za ohranjanje presnovnega zdravja v procesu staranja, ko se poveča tveganje za sladkorno bolezen tipa 2 (T2D) in bolezni srca in žilja (BSŽ).

Telesna vadba izboljša občutljivost za inzulin, zlasti v skeletnih mišicah, ki med telesno dejavnostjo porabijo znatne količine glukoze. Aktivne mišice lahko glukozo privzemajo tudi neodvisno od inzulina. Redna telesna vadba prav tako zmanjšuje škodljivo kopičenje maščobe okoli notranjih organov in izboljšuje sposobnost telesa za uravnavanje glukoze v krvi, tudi brez znatnega zmanjšanja telesne mase (slika 2).

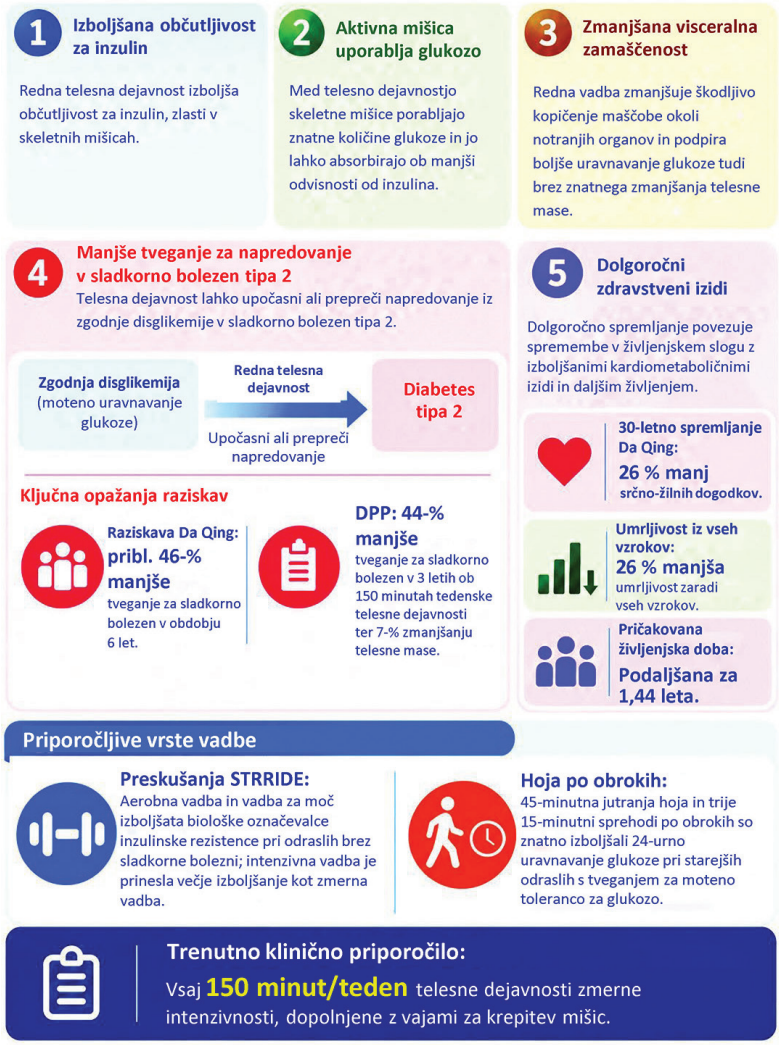
V kitajski raziskavi Da Qing o preprečevanju sladkorne bolezni, ki je spremljala odrasle z zgodnjimi znaki motenega uravnavanja glukoze, je že samo telesna vadba v šestih letih zmanjšala tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 (T2D),

in to za približno 46 %.[33] Podobno je ameriški Program preprečevanja sladkorne bolezni (DPP) pokazal 44-odstotno zmanjšanje tveganja za sladkorno bolezen v treh letih, kar je bilo pripisano kombinaciji 150 minut telesne dejavnosti na teden in 7-odstotnemu zmanjšanju telesne mase.[34] Tridesetletno spremljanje študije Da Qing je pokazalo tudi 26-odstotno zmanjšanje tako pojavnosti srčno-žilnih dogodkov kot tudi umrljivosti zaradi katerega koli vzroka.[35] Pričakovana življenjska doba v skupini študije Da Qing se je v povprečju podaljšala za 1,44 leta (slika 2).

Randomizirane raziskave telesne vadbe Studies of a Targeted Risk Reduction Intervention through Defined Exercise (STRRIDE) so proučevale učinke količine in intenzivnosti telesne vadbe na inzulinsko rezistenco in označevalce tveganja za sladkorno bolezen v populacijah z različnim presnovnim tveganjem.[36] Pokazale so, da aerobna vadba in vadba za moč izboljšata biomarkerje inzulinske rezistence pri ljudeh, ki nimajo sladkorne bolezni (slika 2). Pri intenzivni vadbi je bilo izboljšanje biomarkerjev inzulinske rezistence večje kot pri zmerni vadbi. Dokazi kažejo tudi, da sta 45-minutna hoja zjutraj in 15-minutna hoja vsaj 30 minut po obrokih znatno izboljšali uravnavanje glukoze v 24 urah.[37] Hoja po obroku je imela v tem pogledu največji učinek.

Dokazi kažejo tudi, da sta 45-minutna hoja zjutraj in 15-minutna hoja vsaj 30 minut po obrokih znatno izboljšali uravnavanje glukoze v 24 urah.

Zgodnje presnovne spremembe so spremenljivi dejavniki tveganja za sladkorno bolezen tipa 2. Na podlagi dokazov trenutna klinična priporočila svetujejo vsaj 150 minut zmerno intenzivne telesne dejavnosti na teden, ki jo dopolnjujejo vaje za krepitev mišic.



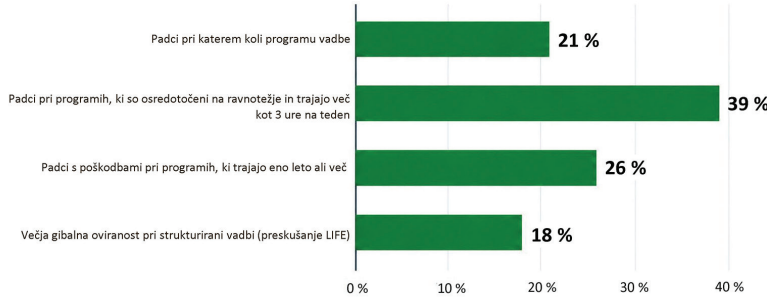
Slika 2. Telesna dejavnost in presnovno zdravje.

Življenje v starejših letih: Ohranjanje samostojnosti in vključenosti

V poznejšem življenjskem obdobju je glavna naloga dejavnosti ohranjanje samostojnosti. Redna dejavnost pomaga ohranjati moč, eksplozivnost, ravnotežje in kognitivne sposobnosti ter zmanjšuje tveganje za padce, kronične bolezni in upad kognitivnih sposobnosti.[38] Telesna nedejavnost je eden od 14 spremenljivih dejavnikov tveganja za demenco, ki jih je opredelila Lancetova komisija, zato je ohranjanje dejavnosti praktičen način za zmanjšanje tveganja za demenco.[39] Najmočnejši dokazi, da sama dejavnost povzroča te koristi, izhajajo iz raziskave LIFE, največjega randomiziranega preskušanja te vrste. Telesno nedejavni odrasli, stari 70–89 let in z določenimi telesnimi omejitvami, so približno dve leti in pol bodisi sodelovali v strukturiranem programu hoje ter vaj za moč in gibljivost bodisi obiskovali izobraževalna srečanja o zdravju. Telesna vadba je za 18 % zmanjšala tveganje, da oseba ne bi več mogla brez pomoči prehoditi 400 metrov (približno 30 % v primerjavi s 35 % udeležencev), pri dolgotrajni nezmožnosti pa je bil učinek še večji.[40]Poznejša analiza istega preskušanja je pokazala, da je bila ta korist najjasnejša pri tistih, ki so tedensko opravili približno eno dodatno vadbo.[41]

Pomembnejše od velikosti mišic je, kaj te zmorejo. Mišična moč oziroma sposobnost hitrega ustvarjanja sile je med najboljšimi napovedniki samostojnosti, gibljivosti in preživetja.[42] Spodbudno je, da telesna vadba najbolj izboljša telesno zmogljivost, tudi kadar se velikost mišic le malo spremeni.[43] Svojo vlogo ima tudi prehrana: dodatne beljakovine zmerno pripomorejo k povečanju moči in mišične mase pri vadbi za moč, čeprav se dodatna korist s starostjo zmanjšuje.[44]

Ključno je, da vadba pri starejših odraslih, ki živijo doma, zmanjša število padcev za približno petino, programi, ki vključujejo zahtevne vaje za ravnotežje in skupaj obsegajo več kot tri ure na teden, pa učinek približno podvojijo (slika 3).[45] Programi, ki trajajo leto dni ali več, za približno četrtino zmanjšajo tudi število padcev s poškodbami.[46]



Zmanjšanje tveganja pri starejših odraslih na podlagi randomiziranih preskušanj
Viri: Ref. 35, 41, 42

Slika 3. Manj padcev: Koliko telesne vadbe zagotavlja zaščito.

Najstarejši starostniki, krhkost in oskrba v domovih

Ljudje, starejši od 80 let, so najhitreje rastoča starostna skupina; do leta 2050 naj bi jih bilo 447 milijonov.[48] V tej starosti je sarkopenija, s starostjo povezani upad mišične mase in moči, pomemben dejavnik krhkosti, torej širšega upada mišičnega, živčnega, hormonskega, imunskega in kognitivnega delovanja. Krhkost je stanje med dobrim zdravjem in invalidnostjo, ki je reverzibilno.[49] Telesna vadba omogoča prav to. Po nadzorovanem programu vadbe v Španiji približno tretjina krhkih udeležencev ni bila več krhka, medtem ko v primerjalni skupini takšnega izboljšanja ni bilo pri nikomer.[50] Vadba pomaga tudi v domovih za starejše: v randomiziranih preskušanjih v institucionalnem varstvu je vadba izboljšala telesno funkcijo stanovalcev, pri čemer so se kot učinkoviti izkazali različni vadbeni programi.[51] Koristi imajo celo stanovalci, ki ne morejo hoditi: po 16 tednih vadbe na stolu so se izboljšali njihova moč prijema, spretnost rok, mišljenje in razpoloženje, medtem ko se je primerjalna skupina poslabšala pri vseh merilih.[52]

Tudi če začnemo vaditi pozno, še vedno pomaga, telesna dejavnost pa naj se nadaljuje tudi med bivanjem v bolnišnici, da se prepreči hitro upadanje funkcionalnih zmožnosti.

Tudi če posameznik začne vaditi pozno, mu ta vadba še vedno koristi, telesna dejavnost pa naj se nadaljuje tudi med bivanjem v bolnišnici, da se prepreči hiter upad funkcionalne zmožnosti.[53] Smernice priporočajo vadbo, ki združuje vaje za moč, ravnotežje in vzdržljivost, in sicer 30–45 minut trikrat na teden, starost in krhkost pa obravnavajo kot razloga za predpisovanje telesne dejavnosti, ne pa kot razloga za njeno odsvetovanje.[54]

Izbira prave kombinacije: Vrste dejavnosti in čas, preživet v sedečem položaju

Nobena posamezna dejavnost ne zadovolji vseh potreb, povezanih s starostjo, zato je vadba najučinkovitejša, kadar je opredeljena kot recept: po vrsti, odmerku in namenu. Aerobna vadba podpira predvsem zdravje srca in presnove, vadba za moč krepi mišice in kosti, vadba za ravnotežje pa ščiti pred padci in pomaga ohranjati stabilno hojo.[55] Te oblike vadbe se dopolnjujejo in druga druge ne nadomeščajo, zato SZO starejšim odraslim svetuje, naj svoji aerobni dejavnosti dodajo tudi vaje za moč in ravnotežje.[5] Združevanje aerobne vadbe in vadbe za moč bistveno ne zmanjša pridobivanja mišične mase ali moči.[56]

Telesna dejavnost ublaži posledice dolgotrajnega sedenja. Velike združene raziskave dolge ure sedenja, zlasti gledanja televizije, povezujejo z višjo umrljivostjo in kažejo, da približno ura zmerne telesne dejavnosti na dan izravna velik del tega tveganja, čeprav lahko te povezave odražajo celoten življenjski slog in ne le same telesne dejavnosti.[57] Že lahka dejavnost ublaži posledice sedečega vedenja,[6] koristi pa prinaša tudi prekinjanje dolgih obdobij sedenja: kratki odmori za dejavnost vsakih 15–20 minut, zlasti hoja, po obrokih znižajo raven krvnega sladkorja in inzulina v krvi.[58] Osnovno vodilo je preprosto: več gibanja, manj sedenja in redne prekinitve dolgotrajnega sedenja (preglednica 1).

Preglednica 1. Različen vpliv telesne dejavnosti.

VRSTA DEJAVNOSTI	KAJ PREDVSEM KREPI	PRIMERI	TEDENSKE SMERNICE SZO
Aerobna vadba	Zdravje srca in presnove ter vzdržljivost	Hitra hoja, kolesarjenje, plavanje, ples	Od 150 do 300 minut zmerno intenzivne dejavnosti ali od 75 do 150 minut visoko intenzivne dejavnosti ali kombinacija obojega
Vadba za moč	Mišice in kosti	Uteži, elastični trakovi za vadbo, vaje z lastno telesno težo, prenašanje težkih bremen	Dejavnosti za krepitev mišic vsaj dvakrat na teden
Vadba za ravnotežje	Preprečevanje padcev in stabilna hoja	Taj či, stanje na eni nogi, hoja peta–prsti, joga	Za starejše odrasle: raznolika telesna dejavnost s poudarkom na ravnotežju in moči vsaj trikrat na teden

Viri: Ref, 13, 55

Pretvarjanje dokazov v trajnostno vedenje

Zavedanje, da dejavnost pomaga, ni enako kot njeno dolgoročno ohranjanje. Prepoznavanje pomena koristi telesne vadbe napoveduje začetek programa, vendar pristno uživanje bolje napoveduje vztrajanje pri njem, vadba iz občutka krivde pa ne kaže zanesljivih dolgoročnih koristi.[59] Zaupanje v lastne sposobnosti je med najdoslednejšimi napovedniki vztrajanja, skupaj s prilagojenimi programi, skupno dogovorjenimi cilji, nadzorom in povratnimi informacijami.[60] Klinični okvir SZO to pretvarja v pet praktičnih korakov: oceniti, svetovati, se dogovoriti, pomagati in urediti nadaljnje spremljanje.[54]

Pomembna je tudi podpora družine in prijateljev: pri odraslih v zgodnjih šestdesetih letih je socialna podpora za dejavnost napovedovala večji obseg tedenske dejavnosti v devetih letih.

Navade se oblikujejo približno dva do pet mesecev, kar je veliko dlje, kot pričakuje večina ljudi.[61] Zgolj ponavljanje še ne razvije avtomatizma; pomembnejše je, kako dobro se nekdo počuti po zaključku vadbe.[62] Življenjske spremembe, kot so nova služba, selitev ali skrb za druge, lahko zmotijo ustaljene navade, vnaprejšnje načrtovanje teh sprememb pa lahko pomaga ohraniti navade.[63]

Aplikacije in nosljive naprave so najkoristnejše, ko jih ljudje aktivno uporabljajo: uporaba njihovih funkcij je povezana z izrazitejšim povečanjem dejavnosti.[64] Pomembna je tudi podpora družine in prijateljev: pri odraslih v zgodnjih šestdesetih letih je socialna podpora za dejavnost napovedovala večjo količino tedenske dejavnosti v obdobju devetih let.[65]

Zaključek

Vloga telesne dejavnosti se v življenjskih obdobjih spreminja. V otroštvu in mladostništvu razvija telesne in kognitivne zmožnosti, na katere se bo človek opiral še desetletja. V odraslosti in srednjih letih to zmožnost ohranja kljub vse večjim pritiskom dela, družine in kroničnih bolezni. V starosti ohranja tisto, kar ostane, tudi ob krhkosti in v institucionalni oskrbi. Intrinzična zmogljivost je stalnica v ozadju teh spreminjajočih se vlog.

Pomembne izboljšave so še vedno mogoče pri skoraj vsaki starosti in izhodišču. Ljudje, ki postanejo aktivni v srednjih letih, se lahko po zmanjšanju umrljivosti približajo tistim, ki so aktivni že od mladostništva. Krhkost je mogoče odpraviti, s strukturirano vadbo pa lahko napredujejo tudi stanovalci domov za starejše, ki ne morejo hoditi.

Vsega tega ne zmore nobena posamezna vrsta telesne dejavnosti. Aerobna vadba, vadba za moč in vadba za ravnotežje zadovoljujejo različne potrebe in jih je najbolje kombinirati, svoje koristi pa prinašajo tudi več gibanja, manj sedenja in redno prekinjanje dolgotrajnega sedenja. Trajna sprememba je prav toliko odvisna od veselja, samozavesti in podpore kot od fiziologije.

Sporočilo je enako vse življenje: telesna dejavnost v zgodnjem obdobju gradi zmogljivost, jo varuje v odrasli dobi in ohranja v starosti, za začetek pa ni nikoli prepozno. Cilj ni le življenju dodati leta, temveč dodati leta, v katerih se ljudje lahko gibljejo, razmišljajo, sodelujejo in živijo samostojno.

Telesna dejavnost je naložba v daljše, bolj zdravo in srečnejše življenje



Širša slika

Telesna nedejavnost po svetu narašča.



< 1 od **4** odraslih neaktivnih leta 2000

pribl. **1** od **3** odraslih neaktivnih leta 2022 (1,8 milijarde ljudi)

Po napovedih naj bi še naprej naraščala.

Kakšne učinke ima telesna dejavnost?

Pomaga vam graditi in ohranjati notranjo zmogljivost –
telesne in duševne sposobnosti, na katere se zanašate, da lahko živite tako, kot vam največ pomeni.



Gibanje (premikanje)
Kognitivne sposobnosti (mišljenje)
Psihološko zdravje (razpoloženje in dobro počutje)
Senzorična funkcija (vid in sluh)
Vitalnost (energija in fiziološka rezerva)

Koliko je dovolj?

Smernice SZO za odrasle

150–300 minut zmerno intenzivne dejavnosti na teden

ALI

75–150 minut visokointenzivne dejavnosti na teden

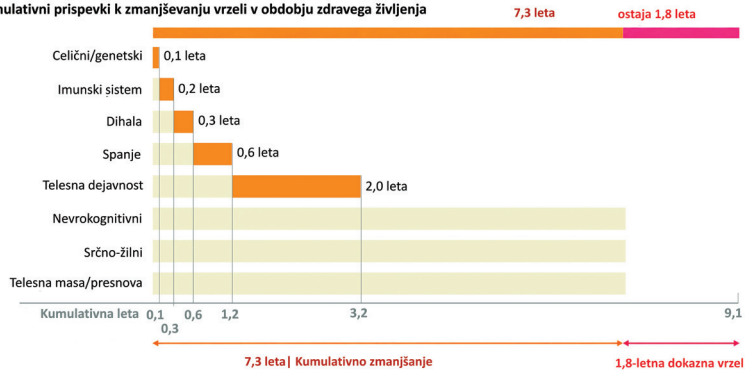
\+

Dejavnosti za krepitev mišic vsaj dva dni na teden

To za cilj, ne pragovi – koristna kot dejavnost je boljša kot nobena, največje koristi pa se pokažejo, ko se najmanj aktivni začnejo gibati.

Barometer obdobja zdravega življenja

Kumulativni prispevki k zmanjševanju vrzeli v obdobju zdravega življenja



Seznam referenc

1. Strain T, *et al*. National, regional, and global trends in insufficient physical activity among adults from 2000 to 2022: a pooled analysis of 507 population based surveys with 5·7 million participants. *Lancet Glob Health*. 2024 Aug;12(8):e1232–43. doi:10.1016/S2214-109X(24)00150-5

2. Caspersen CJ, *et al*. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985;100(2):126–31.

3. Council of Europe. Recommendation CM/Rec(2021)5 of the Committee of Ministers to member States on the Revised European Sports Charter, adopted 13 October 2021 [Internet]. 2021. Available from: https://rm.coe.int/recommendation-cm-rec-2021-5-on-the-revision-of-the-european-sport-cha/1680a43914

4. Tremblay MS, *et al*. Sedentary Behavior Research Network (SBRN) – Terminology Consensus Project process and outcome. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017;14:75. doi:10.1186/s12966-017-0525-8

5. WHO. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour [Internet]. 2020 [cited 2026 Sep 24]. Available from: https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128

6. UK Chief Medical Officers. GOV.UK [Internet]. 2019 [cited 2026 Sep 24]. UK Chief Medical Officers' physical activity guidelines. Available from: https://www.gov.uk/government/publications/physical-activity-guidelines-uk-chief-medical-officers-report/uk-chief-medical-officers-physical-activity-guidelines

7. Saint-Maurice PF, *et al*. Association of Leisure-Time Physical Activity Across the Adult Life Course With All-Cause and Cause-Specific Mortality. *JAMA Netw Open*. 2019;2:e190355. doi:10.1001/jamanetworkopen.2019.0355

8. WHO. Healthy ageing and functional ability [Internet]. 2020 [cited 2026 Sep 17]. Available from: https://www.who.int/news-room/questions-and-answers/item/healthy-ageing-and-functional-ability

9. Cesari M, *et al*. Evidence for the Domains Supporting the Construct of Intrinsic Capacity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2018;73(12):1653–60. doi:10.1093/gerona/gly011

10. Beard JR, *et al*. The structure and predictive value of intrinsic capacity in a longitudinal study of ageing. *BMJ Open*. 2019;9:e026119. doi:10.1136/bmjopen-2018-026119

11. Huang Z, *et al*. Contribution of physical activity to intrinsic capacity differs in USA, UK, Europe and China. *JAR Life*. 2025;14:100007. doi:10.1016/j.jarlif.2025.100007

12. Huang CH, *et al*. Effect of Various Exercises on Intrinsic Capacity in Older Adults With Subjective Cognitive Concerns. *J Am Med Dir Assoc*. 2021;22:780–786.e2.

13. WHO. Guidelines on Physical Activity, Sedentary Behaviour and Sleep for Children under 5 Years of Age [Internet]. Geneva: World Health Organization; 2019 [cited 2026 Sep 19]. (WHO Guidelines Approved by the Guidelines Review Committee).

14. Lubans DR, *et al*. Fundamental movement skills in children and adolescents: review of associated health benefits. *Sports Med*. 2010;40:1019–35. doi:10.2165/11536850-000000000-00000

15. Tandon PS, *et al*. Active Play Opportunities at Child Care. *Pediatrics*. 2015;135:e1425–31. doi:10.1542/peds.2014-2750

16. Chaput JP, *et al*. 2020 WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour for children and adolescents aged 5–17 years: summary of the evidence. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020;17:141. doi:10.1186/s12966-020-01037-z

17. Guthold R, *et al*. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1·6 million participants. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:23–35. doi:10.1016/S2352-4642(19)30323-2

18. Hind K, Burrows M. Weight-bearing exercise and bone mineral accrual in children and adolescents: a review of controlled trials. *Bone*. 2007 Jan;40:14–27. doi:10.1016/j.bone.2006.07.006

19. Baxter-Jones ADG, *et al*. A longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual from adolescence to young adulthood. *Bone*. 2008;43:1101–7. doi:10.1016/j.bone.2008.07.245

20. Eime RM, *et al*. A systematic review of the psychological and social benefits of participation in sport for children and adolescents: informing development of a conceptual model of health through sport. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2013;10:98. doi:10.1186/1479-5868-10-98

21. Corder K, *et al*. Change in physical activity from adolescence to early adulthood: a systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *Br J Sports Med*. 2019;53:496–503. doi:10.1136/bjsports-2016-097330

22. Gropper H, *et al*. The impact of life events and transitions on physical activity: A scoping review. *PLoS One*. 2020;15:e0234794. doi:10.1371/journal.pone.0234794

23. Ferreira Silva RM, *et al*. Barriers to high school and university students' physical activity: A systematic review. *PLoS One*. 2022;17:e0265913. doi:10.1371/journal.pone.0265913

24. Vaara JP, *et al*. Associations of leisure time, commuting, and occupational physical activity with physical fitness and cardiovascular risk factors in young men. *J Phys Act Health*. 2014;11:1482–91. doi:10.1123/jpah.2012-0504

25. Mou C, *et al*. Association between physical activity and multimorbidity: a population-based cohort study. *Arch Public Health*. 2025;83:71. doi:10.1186/s13690-025-01562-y

26. Leskinen T, *et al*. Change in physical activity and accumulation of cardiometabolic risk factors. *Prev Med*. 2018;112:31–7. doi:10.1016/j.ypmed.2018.03.020

27. Schuch FB, *et al*. Physical Activity and Incident Depression: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *Am J Psychiatry*. 2018;175:631–48. doi:10.1176/appi.ajp.2018.17111194

28. McTiernan A, *et al*. Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51:1252–61. doi:10.1249/MSS.0000000000001937

29. Campbell KL, *et al*. Exercise Guidelines for Cancer Survivors: Consensus Statement from International Multidisciplinary Roundtable. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51:2375–90. doi:10.1249/MSS.0000000000002116

30. Zhao F, *et al*. Optimal resistance training parameters for improving bone mineral density in postmenopausal women: a systematic review and meta-analysis. *J Orthop Surg Res*. 2025;20:523. doi:10.1186/s13018-025-05890-1

31. Stenholm S, *et al*. Changes in physical activity during transition to retirement: a cohort study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2016;13:51. doi:10.1186/s12966-016-0375-9

32. Luo J, *et al*. Optimal objective measurement of physical function and its predictive capacity for mortality among community-dwelling older women. *Geriatr Gerontol Int*. 2023;23:715–21. doi:10.1111/ggi.14654

33. Pan X-R, *et al*. Effects of Diet and Exercise in Preventing NIDDM in People With Impaired Glucose Tolerance: The Da Qing IGT and Diabetes Study. *Diabetes Care* 1997; 20:537–544; doi: 10.2337/diacare.20.4.537.

34. Knowler WC, *et al*. Reduction in the Incidence of Type 2 Diabetes with Lifestyle Intervention or Metformin. *N Engl J Med*. 2002;346:393–403. doi: 10.1056/nejmoa012512.

35. Gong Q, *et al*. Morbidity and mortality after lifestyle intervention for people with impaired glucose tolerance: 30-year results of the Da Qing Diabetes Prevention Outcome Study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7:452–461. doi: 10.1016/s2213-8587(19)30093-2.

36. Ross LM, *et al*. Effects of Amount, Intensity, and Mode of Exercise Training on Insulin Resistance and Type 2 Diabetes Risk in the STRRIDE Randomized Trials. *Front Physiol* 2021; 12:626142; doi: 10.3389/fphys.2021.626142.

37. DiPietro L, *et al*. Three 15-min Bouts of Moderate Postmeal Walking Significantly Improves 24-h Glycemic Control in Older People at Risk for Impaired Glucose Tolerance. *Diabetes Care* 2013; 36:3262–68; doi: 10.2337/dc13-0084.

38. McPhee JS, *et al*. Physical activity in older age: perspectives for healthy ageing and frailty. *Biogerontology*. 2016;17:567–80. doi:10.1007/s10522-016-9641-0

39. Livingston G, *et al*. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404:572–628. doi:10.1016/S0140-6736(24)01296-0

40. Pahor M, *et al*. Effect of structured physical activity on prevention of major mobility disability in older adults: the LIFE study randomized clinical trial. *JAMA*. 2014;311:2387–96. doi:10.1001/jama.2014.5616

41. Fielding RA, *et al*. Dose of physical activity, physical functioning and disability risk in mobility-limited older adults: Results from the LIFE study randomized trial. *PLoS One*. 2017;12:e0182155. doi:10.1371/journal.pone.0182155

42. Coelho Júnior HJ, *et al*. Associations between sarcopenia operationalized using muscle strength or power and health-related parameters. *J Frailty Aging*. 2025;14:100062. doi:10.1016/j.tjfa.2025.100062

43. Escriche-Escuder A, *et al*. Effects of exercise on muscle mass, strength, and physical performance in older adults with sarcopenia: A systematic review and meta-analysis according to the EWGSOP criteria. *Exp Gerontol*. 2021;151:111420. doi:10.1016/j.exger.2021.111420

44. Morton RW, *et al*. A systematic review, meta-analysis and meta-regression of the effect of protein supplementation on resistance training-induced gains in muscle mass and strength in healthy adults. *Br J Sports Med*. 2018;52:376–84. doi:10.1136/bjsports-2017-097608

45. Sherrington C, *et al*. Exercise to prevent falls in older adults: an updated systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2017;51:1750–8. doi:10.1136/bjsports-2016-096547

46. de Souto Barreto P, *et al*. Association of Long-term Exercise Training With Risk of Falls, Fractures, Hospitalizations, and Mortality in Older Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Intern Med*. 2019;179:394–405. doi:10.1001/jamainternmed.2018.5406

47. Fukushima N, *et al*. Dose-Response Relationship of Physical Activity with All-Cause Mortality among Older Adults: An Umbrella Review. *J Am Med Dir Assoc*. 2024;25:417–30. doi:10.1016/j.jamda.2023.09.028

48. He W, *et al*. Census.gov [Internet]. Washington, DC: US Census Bureau, International Population Reports; 2016 [cited 2026 Sep 25]. An Aging World: 2015. Available from: https://www.census.gov/library/publications/2016/demo/P95-16-1.html

49. Angulo J, *et al*. Physical activity and exercise: Strategies to manage frailty. *Redox Biol*. 2020;35:101513. doi:10.1016/j.redox.2020.101513

50. Tarazona-Santabalbina FJ, *et al*. A Multicomponent Exercise Intervention that Reverses Frailty and Improves Cognition, Emotion, and Social Networking in the Community-Dwelling Frail Elderly: A Randomized Clinical Trial. *J Am Med Dir Assoc*. 2016;17:426–33. doi:10.1016/j.jamda.2016.01.019

51. Valenzuela PL, *et al*. Effects of physical exercise on physical function in older adults in residential care: a systematic review and network meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet Healthy Longev*. 2023;4:e247–56. doi:10.1016/S2666-7568(23)00057-0

52. Cordes T, *et al*. Multicomponent exercise to improve motor functions, cognition and well-being for nursing home residents who are unable to walk - A randomized controlled trial. *Exp Gerontol*. 2021;153:111484. doi:10.1016/j.exger.2021.111484

53. Valenzuela PL, *et al*. Physical Exercise in the Oldest Old. *Compr Physiol*. 2019;9:1281–304. doi:10.1002/cphy.c190002

54. Thornton JS, *et al*. Move more, age well: prescribing physical activity for older adults. *CMAJ*. 2025;197:E59–67. doi:10.1503/cmaj.231336

55. American College of Sports Medicine, Chodzko-Zajko WJ, *et al*. American College of Sports Medicine position stand. Exercise and physical activity for older adults. *Med Sci Sports Exerc*. 2009;41:1510–30. doi:10.1249/MSS.0b013e3181a0c95c

56. Schumann M, *et al*. Compatibility of Concurrent Aerobic and Strength Training for Skeletal Muscle Size and Function: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis. *Sports Med*. 2022;52:601–12. doi:10.1007/s40279-021-01587-7

57. Ekelund U, *et al*. Does physical activity attenuate, or even eliminate, the detrimental association of sitting time with mortality? A harmonised meta-analysis of data from more than 1 million men and women. *Lancet*. 2016;388:1302–10. doi:10.1016/S0140-6736(16)30370-1

58. Gale JT, *et al*. The Acute Effects of Interrupting Prolonged Sitting With Regular Activity Breaks on Postprandial Glucose and Insulin in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Obes Rev*. 2026;e70152. doi:10.1111/obr.70152

59. Teixeira PJ, *et al*. Exercise, physical activity, and self-determination theory: A systematic review. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2012;9:78. doi:10.1186/1479-5868-9-78

60. Collado-Mateo D, *et al*. Key Factors Associated with Adherence to Physical Exercise in Patients with Chronic Diseases and Older Adults: An Umbrella Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18:2023. doi:10.3390/ijerph18042023

61. Singh B, *et al*. Time to Form a Habit: A Systematic Review and Meta-Analysis of Health Behaviour Habit Formation and Its Determinants. *Healthcare (Basel)*. 2024;12:2488. doi:10.3390/healthcare12232488

62. Weyland S, *et al*. (How) Does Affect Influence the Formation of Habits in Exercise? *Front Psychol*. 2020;11:578108. doi:10.3389/fpsyg.2020.578108

63. Kaushal N, *et al*. Maintaining habitual physical activity by overcoming disruptive competing actions: mechanisms and interventions. *J Behav Med*. 2025;48:90–8. doi:10.1007/s10865-024-00541-y

64. Mclaughlin M, *et al*. Associations Between Digital Health Intervention Engagement, Physical Activity, and Sedentary Behavior: Systematic Review and Meta-analysis. *J Med Internet Res*. 2021;23:e23180. doi:10.2196/23180

65. Smith GSE, *et al*. The Relationship between Social Support for Physical Activity and Physical Activity across Nine Years in Adults Aged 60–65 Years at Baseline. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20:4531. doi:10.3390/ijerph20054531

Spremenljivi dejavniki nevrokognitivnega staranja

»Ko si star 80 let, si se naučil že vsega.
Le spomniti se moraš.«

George Burns

Uvod

Demenca ni neizogibna posledica staranja. Komisija revije Lancet za preprečevanje demence ter posredovanje in oskrbo bolnikov z njo iz leta 2024 ocenjuje, da bi z odpravo 14 spremenljivih dejavnikov tveganja v obdobju celotnega življenja teoretično lahko preprečili ali odložili približno 45 % primerov demence po vsem svetu.[1] To številko potrjujejo tudi posodobljena priporočila Svetovne zdravstvene organizacije (SZO) iz julija 2026 o zmanjševanju tveganja za upad kognitivnih sposobnosti in demenco.[2] Podobno sliko kaže več neodvisnih krovnih pregledov obstoječih dokazov, čeprav vsak izpostavlja drug nabor najmočneje utemeljenih dejavnikov.[3–5]

V tem poglavju se prepleta več povezanih, vendar ločenih konceptov. Skupaj zajemajo celoten spekter od normalnega staranja do potrjene demence, skupaj s specifičnimi reverzibilnimi ali delno reverzibilnimi dejavniki, ki lahko ta kontinuum posnemajo ali še poslabšajo.

Za normalne s starostjo povezane kognitivne spremembe je značilno postopno upočasnjevanje hitrosti obdelave informacij in priklica, ki ne ovira samostojnega delovanja.

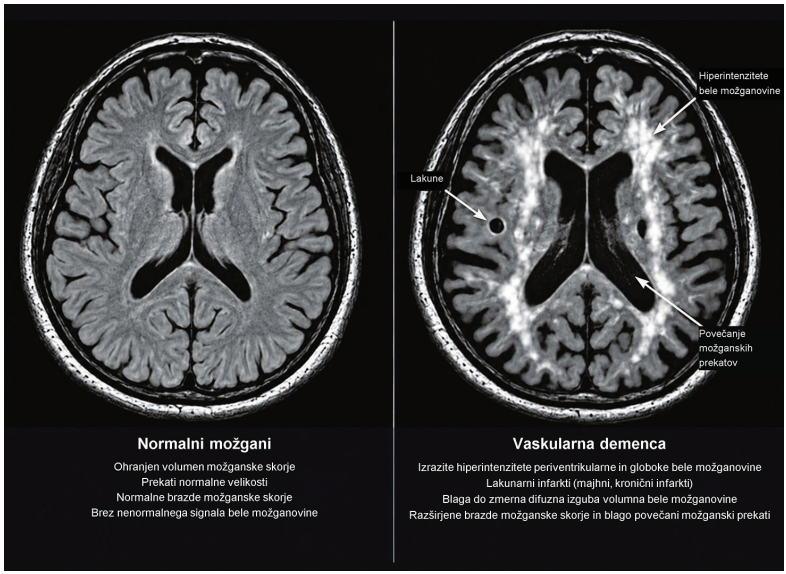
Subjektivni kognitivni upad (SKU) označuje subjektivno zaznano poslabšanje spomina ali mišljenja brez objektivno ugotovljenih motenj pri formalnem testiranju. Sam po sebi ni diagnoza, vendar je vse bolj prepoznan kot zgodnja faza, ki predhodno nakazuje merljiv upad pri nekaterih posameznikih.

Blaga kognitivna motnja (BKM) označuje merljiv upad, ki presega pričakovanega glede na starost, vendar še ne zmanjšuje vsakodnevne samostojnosti.

Demenca (velika nevrokognitivna motnja (VNM)) opisuje upad, ki je dovolj hud, da ovira samostojnost.

Upad je lahko na kateri koli točki tega kontinuuma tudi omejen na posamezna področja in ne splošen: spomin, pozornost, izvršilne funkcije, hitrost obdelave informacij, jezikovne sposobnosti in vidno-prostorske sposobnosti so lahko prizadeti v različni meri.

Vaskularna kognitivna motnja (VKM) je vzporedni patološki mehanizem, ki sega od blage, vaskularno pogojene kognitivne motnje do vaskularne demence (slika 1), povzroča pa jo predvsem cerebrovaskularna bolezen (možganska kap, bolezen malih žil) in ne primarna nevrodegeneracija. K njej prispevajo tudi endotelijska disfunkcija, kronično vnetje, oksidativni stres in oslabljena možganska perfuzija. Pogosto se pojavlja sočasno z Alzheimerjevo patologijo kot mešana demenca. Dokazna podlaga zanjo je obravnavana v celotnem razdelku »Sladkorna bolezen, žilne bolezni in možganska kap« tega poglavja o poznejšem življenjskem obdobju.



Slika 1. Videz pri magnetnoresonančnem slikanju (MRI): normalni možgani v primerjavi z vaskularno demenco.

To poglavje obravnava tudi več drugih dejavnikov, ki prispevajo k zmanjšani umski ostrini, in sicer: simptome depresije in anksioznosti, slab spanec, socialno izolacijo in stres ter učinke zdravil.

V to poglavje niso bila vključena številna sorodna področja. Delirij, akutna in nenadna kognitivna sprememba, zahteva nujno klinično oceno namesto dolgoročnega spreminjanja dejavnikov tveganja, zato ne spada v okvir tega poglavja. Bolečina in izguba senzoričnih funkcij sta dejavnika, ki prispevata k zmanjšani duševni ostrini, vendar v dokazni podlagi tega poglavja nista bili prednostno obravnavani, zato nista predstavljeni kot samostojni področji. Drugi klasično popravljivi vzroki, kot so pomanjkanje vitamina B12 ali folata, motnje delovanja ščitnice in normotenzivni hidrocefalus, so klinično dobro utemeljeni, vendar presegajo okvir tega poglavja, ki je osredotočeno na dejavnike tveganja na ravni populacije.

Dokazi so pregledani v celotnem življenju v treh delih: zgodnje življenje, srednje življenjsko obdobje in poznejše življenje, kar odraža, kdaj naj bi imela posamezna spremenljiva izpostavljenost največji vpliv na poznejše kognitivne izide. Pomembnost dejavnika je pogosto odvisna od časa. Zvišan krvni tlak je na primer močnejši napovednik tveganja za demenco v srednjih letih kot v poznejšem življenjskem obdobju, drugi dejavniki pa kažejo nasprotni vzorec. Kadar dokazi o dejavniku zajemajo več kot eno življenjsko obdobje, je to navzkrižno navedeno v ustreznih razdelkih (tabela 1).

Zgodnje življenjsko obdobje

Zgodnje življenjsko obdobje je pomembno za poznejše tveganje za demenco, saj naj bi izpostavljenosti v tem obdobju, zlasti dosežena stopnja izobrazbe, prispevale k izgradnji kognitivne rezerve: sposobnosti, ki možganom omogoča, da dlje prenašajo spremembe, povezane s starostjo ali boleznijo, preden se pojavi merljiv upad.

Dosežena izobrazba izstopa kot najmočnejši in najdosledneje potrjen dejavnik iz zgodnjega življenjskega obdobja. Uvršča se na večino glavnih seznamov spremenljivih dejavnikov tveganja,[3, 4, 6] in je eden redkih dejavnikov, pri katerih analiza z mendelsko randomizacijo potrjuje verjetno vzročno, zaščitno povezavo s tveganjem za demenco.[7] Ocene populacijskega pripisljivega deleža kažejo, da ima nizka izobrazba največji posamezni prispevek med sedmimi ključnimi spremenljivimi dejavniki, in sicer z uteženimi 9,3 %.[6]

Tudi prehrana v otroštvu se zdi pomembna, čeprav je dokazov manj in so slabše kakovosti kot za izobraževanje.

Socialno-ekonomska prikrajšanost v otroštvu je tesno prepletena z dostopom do izobraževanja in jo je najbolje razumeti kot spremenljivi dejavnik tveganja sam po sebi, ne pa kot nespremenljivo okoliščino. Tudi prehrana v otroštvu naj bi bila pomembna, čeprav je dokazov manj in so slabše kakovosti kot v primeru izobraževanja. Sistematični pregled je pokazal, da je bilo pomanjkanje hrane v otroštvu povezano s približno 1,5- do 2-krat večjim tveganjem za kognitivno motnjo v starosti, in sicer na podlagi majhnega števila presečnih raziskav v Maleziji, Vietnamu in na Kitajskem, ki so temeljile na retrospektivnem samoporočanju in niso poročale o intervalih zaupanja.[8] Vedenja, ki izvirajo iz otroštva in se pogosto nadaljujejo v odraslost – na primer začetek kajenja, uživanje alkohola, navade glede telesne dejavnosti in prehranski vzorci – so obravnavana v nadaljevanju.

V tem kontekstu je pomembno tudi moteno uravnavanje glukoze v otroštvu, ne le v srednjih letih. Otroci, pri katerih se sladkorna bolezen tipa 1 (T1D) razvije pred 10. letom starosti, imajo dolgoročno večje tveganje za demenco kot tisti, pri katerih je diagnoza postavljena pozneje v otroštvu ali mladostništvu, kar kaže, da lahko časovno okno tveganja na tem področju sega v zgodnje življenjsko obdobje (glej spodaj).[9]

Srednja leta

Srednja leta so ključno obdobje za zmanjšanje kardiometaboličnega tveganja. Izpostavljenosti v tem obdobju se kopičijo več desetletij, preden se običajno pojavi diagnostično potrjen kognitivni upad.

Sladkorna bolezen, debelost, moteno uravnavanje glukoze in inzulinska rezistenca

Moteno uravnavanje glukoze v srednjih letih je med vsemi izpostavljenostmi v tem obdobju, ki jih obravnava to poglavje, podprto z nekaterimi najjasnejšimi neposrednimi dokazi (preglednica 1). Če sestavne dele presnovnega sindroma analiziramo ločeno, sta hiperglikemija in zvišan krvni tlak edina dejavnika, ki sta neodvisno povezana z večjim tveganjem za Alzheimerjevo bolezen, pri čemer je vpliv glukoze večji: 24 % v primerjavi s 15 %. Holesterol lipoproteinov velike gostote (HDL) in trigliceridi niso pokazali značilne povezave.[10] Sama inzulinska rezistenca, merjena s homeostatskim modelom za oceno inzulinske rezistence (HOMA-IR), je neodvisen dejavnik tveganja v tej populaciji oseb s sladkorno boleznijo: višja vrednost HOMA-IR pri ljudeh s sladkorno boleznijo tipa 2 (T2D) skoraj podvoji verjetnost blage kognitivne motnje.[11]

Povezava med T2D v srednjih letih in kognitivnimi sposobnostmi kaže nasprotujoče si rezultate, odvisno od analize. Večina posameznih presečnih raziskav ne ugotavlja povezave, vendar združevanje istih raziskav v metaanalizi razkrije značilen negativni vpliv na spomin, izvršilne funkcije in splošne kognitivne sposobnosti.[12] Longitudinalne kohortne študije sladkorno bolezen v srednjih letih povezujejo s slabšimi izvršilnimi funkcijami in splošnimi kognitivnimi sposobnostmi v poznejšem življenjskem obdobju, čeprav so ugotovitve glede spomina neenotnejše.[12] Glikemična nestabilnost naj bi bila enako pomembna kot sama prisotnost sladkorne bolezni: hipoglikemične epizode pomenijo 49-odstotno večje tveganje za demenco vseh vzrokov in 31-odstotno večje tveganje za Alzheimerjevo bolezen, pri čemer se tveganje povečuje s pogostostjo, višja ali bolj spremenljiva raven

glikiranega hemoglobina (HbA1c) pa je neodvisno povezana z večjim tveganjem za demenco.[13] Diabetična retinopatija, označevalec mikrovaskularne okvare, ki je posebej pomembna za vaskularno kognitivno motnjo, je povezana s 24-odstotno večjim tveganjem za demenco vseh vzrokov, 23-odstotno večjim tveganjem za Alzheimerjevo bolezen in 20-odstotno večjim tveganjem za vaskularno demenco (metaanaliza 10 kohortnih študij, 1,72 milijona udeležencev). Vendar sta le dve od 10 raziskav upoštevali trajanje sladkorne bolezni ali urejenost glikemije, zato to morda delno odraža resnost bolezni in ne neodvisnega mehanizma.[14]

Sladkorna bolezen tipa 1 je povezana s specifičnim in znatnim tveganjem za demenco, ki se razlikuje od tveganja pri sladkorni bolezni tipa 2. Študija švedskega nacionalnega registra, ki je zajela več kot 43.000 oseb s T1D in jih primerjala z več kot 217.000 ujemajočimi se kontrolnimi osebami iz splošne populacije, je pokazala približno dvakrat večje tveganje za demenco vseh vzrokov ter skoraj štirikrat večje tveganje posebej za vaskularno demenco.[15] Pomembna je tudi starost, pri kateri se razvije T1D. Podatki iz istega nacionalnega registra kažejo, da je bilo pri ljudeh, pri katerih je bila sladkorna bolezen tipa 1 diagnosticirana pred 10. letom starosti, v poznejšem življenjskem obdobju ne glede na vzrok večje tveganje za demenco kot pri tistih, pri katerih je bila diagnosticirana med 18. in 30. letom starosti, povečanje tveganja pa je bilo najizrazitejše pri vaskularni demenci. Postavitev diagnoze med 10. in 17. letom starosti ni bila povezana s statistično značilno večjim tveganjem, tveganje za Alzheimerjevo bolezen pa se glede na starost ob nastopu bolezni ni statistično značilno razlikovalo. Analiza občutljivosti, v kateri je bilo dodatno upoštevano skupno trajanje sladkorne bolezni, je pokazala še večji učinek v skupini z najzgodnejšim pojavom bolezni. Vse to kaže, da ima lahko moteno uravnavanje glukoze v zgodnjem otroštvu trajne posledice za zdravje možganov, pri čemer se pomembno obdobje tveganja na tem področju razširi na zgodnje življenjsko obdobje in ni omejeno le na srednja leta.[9]

Diabetična ketoacidoza (DKA), ki je pogosta pri otrocih, pri katerih sladkorna bolezen tipa 1 prej ni bila odkrita, je bila prav tako izpostavljena kot možen dejavnik, ki prispeva k poznejšemu

kognitivnemu tveganju. Neposredni dokazi to nakazujejo, a niso dokončni. Po podatkih istega švedskega registra je bila DKA v anamnezi povezana z 82-odstotno večjim tveganjem za demenco ne glede na vzrok znotraj kohorte oseb s T1D. Ta ugotovitev je prav na običajnem pragu statistične značilnosti ($p = 0,05$), zato jo je treba razumeti kot mejno in ne kot dokončno.[15] Ločena, manjša presečna raziskava pri 114 odraslih s T1D je pokazala, da je bila DKA v anamnezi povezana z višjimi plazemskimi vrednostmi lahke verige nevrofilamentov, nespecifičnega označevalca poškodbe nevronov, čeprav ta raziskava ni neposredno ocenjevala kognitivnih izidov in ni imela primerjalne skupine brez sladkorne bolezni, njeni avtorji pa so opozorili, da te ugotovitve ne bi smeli razlagati kot dokaza specifičnega procesa Alzheimerjeve bolezni ali sorodne demence.[16] Vse te ugotovitve skupaj kažejo, da je DKA verjeten, vendar še ne trdno potrjen dejavnik, ki prispeva k dolgoročnemu kognitivnemu tveganju.

Ukrepi, ki vključujejo telesno vadbo, kažejo neposredno, merljivo kognitivno korist pri ljudeh s potrjeno sladkorno boleznijo tipa 2: mrežna metaanaliza 21 randomiziranih preskušanj je pokazala, da je multimodalna vadba prinesla največje izboljšanje splošne kognitivne funkcije v primerjavi z običajno oskrbo, sledili pa sta ji vadba za telo in duha ter aerobna vadba. Sama vadba proti uporu ni pokazala značilnega učinka, kar verjetno odraža majhno število vključenih preskušanj in ne resnične odsotnosti koristi. Večina preskušanj je bila izvedena v Aziji z veliko heterogenostjo, zato so te ocene obetavne, ne pa dokončne.[17]

Dokazi o povezavi inzulina s tveganjem za demenco niso enoznačni.

Zdi se, da je pomembna tudi izbira zdravljenja za zniževanje glukoze, ne le sama urejenost glikemije. Agonisti receptorja glukagonu podobnega peptida-1 (GLP-1 RA) so v dokazih iz randomiziranih preskušanj najdoslednejša farmakološka ugotovitev za zmanjšano tveganje za demenco, s 45- do 53-odstotnim relativnim zmanjšanjem tveganja za demenco ne glede na vzrok pri sestavljenih opazovanih dogodkih kognitivne motnje.[18, 19] Učinek pri vaskularni demenci posebej ni dosegel statistične značilnosti,

kar verjetno odraža nizko pogostnost dogodkov in ne odsotnosti koristi.[20] Večja mrežna metaanaliza, ki je združila dokaze iz randomiziranih in opazovalnih raziskav za devet razredov zdravil (67 raziskav, 4,09 milijona ljudi s sladkorno boleznijo), je pokazala manjše, toda še vedno značilno 30-odstotno zmanjšanje pri GLP-1 RA, zaviralce natrij-glukoznega koprenašalca 2 (SGLT2) pa je uvrstila še višje.[21] Metformin kaže skromnejšo in manj dosledno korist: med ljudmi s sladkorno boleznijo tipa 2 so imeli tisti, ki so jemali metformin, 24-odstotno manjše tveganje za demenco ne glede na vzrok kot tisti, ki ga niso jemali. Vendar ta korist ni bila statistično značilna posebej za Alzheimerjevo bolezen niti ni bila ponovljena pri na novo diagnosticiranih bolnikih ali v prospektivnih kohortah.[22]

Dokazi o povezavi inzulina s tveganjem za demenco niso enoznačni. Velika mrežna metaanaliza je pokazala, da je inzulin statistično značilno povezan s povečanim tveganjem za demenco, in sicer kot edini razred zdravil med devetimi, pri katerem se je pokazala statistično značilna škodljivost.[21] Avtorji to najverjetneje pripisujejo temu, da se inzulin prednostno predpisuje pri napredovali sladkorni bolezni z daljšim trajanjem, in ne neposrednemu vzročnemu učinku. Ločena metaanaliza je pokazala manjši, statistično neznačilen učinek v isti smeri,[19] tretja, bolj omejena mrežna metaanaliza pa je poročala o veliko večji zaščitni povezavi v nasprotni smeri, kar je odstopanje, ki ga njeni avtorji pripisujejo preostalemu vplivu motečih dejavnikov.[23] Na splošno se zdi uporaba inzulina bolj označevalec hujše sladkorne bolezni kot pa dejanski dejavnik tveganja za demenco v katero koli smer.

Povezava med debelostjo in kognitivnimi izidi je manj preprosta, kot se običajno domneva. Metaanaliza več kot 8,2 milijona udeležencev je pokazala, da je debelost, opredeljena z indeksom telesne mase (ITM), povezana z manjšim tveganjem za kognitivno motnjo, vendar ne posebej z demenco, centralna debelost (obseg pasu) pa je povezana s 14-odstotno večjim tveganjem za demenco.[24] Ločena analiza pri odraslih, starih 60 let in več, je podobno pokazala, da je splošna debelost po ITM obratno povezana s kognitivno motnjo, med centralno debelostjo in posebej demenco pa ni bilo značilne povezave.

Centralna debelost je sicer ostala statistično značilno povezana s širšim izidom kognitivne motnje, čeprav imajo verjetno vlogo starostno pogojene razlike v tem, kako telesna zamaščenost vpliva na kognitivne sposobnosti. Mendelska randomizacija v isti raziskavi je potrdila vzročno zaščitno povezavo med več merami debelosti in kognitivno motnjo v širšem smislu, ne pa posebej z demenco ali Alzheimerjevo boleznijo.[25]

Kar se dosledno kaže kot škodljivo, je nestabilnost telesne mase: velika variabilnost telesne mase ali ITM pri posamezniku skozi čas je povezana s 36-odstotno večjim tveganjem za demenco, tudi po upoštevanju izhodiščne telesne mase, pri čemer je ta povezava konsistentna tako pri Alzheimerjevi kot pri vaskularni demenci.[26] Presnovni sindrom kot sestavljeni konstrukt je povezan tako s kognitivno motnjo (38-odstotno večje tveganje)[27] kot z demenco ne glede na vzrok (12-odstotno večje tveganje).[28]

Hipertenzija

Povezava krvnega tlaka s tveganjem za kognitivne motnje je močno odvisna od tega, kdaj v življenju ga merimo. Krovni pregled 31 sistematičnih pregledov je pokazal, da je bil višji krvni tlak v srednjih letih dosledno povezan s povečanim tveganjem za demenco ne glede na vzrok, medtem ko je hipertenzija v poznejšem življenjskem obdobju kazala mešano, večinoma nevtralno povezavo.[29] Ločena analiza 17 spremenljivih dejavnikov tveganja, utežena z nezmožnosti prilagojenimi leti življenja (DALY), je ta vzorec potrdila in ugotovila, da je imel krvni tlak med vsemi ocenjenimi dejavniki največji vpliv na povečanje tveganja.[30] Neodvisno tveganje pomeni tudi variabilnost med meritvami, ne le povprečna raven: združena analiza treh nacionalnih kohort (7901 odraslih s hipertenzijo) je pokazala, da je bila večja variabilnost krvnega tlaka med posameznimi obiski povezana s hitrejšim kognitivnim upadom tudi pri tistih z dobro urejenim povprečnim krvnim tlakom.[31]

Med razredi antihipertenzivnih zdravil je ena metaanaliza opazovalnih podatkov pokazala, da so bila zdravila, ki spodbujajo angiotenzin II (tiazidi, ARB, dihidropiridinski zaviralci kalcijevih kanalčkov), povezana s 13-odstotno manjšim tveganjem za demenco ne glede na vzrok kot zdravila, ki zavirajo angiotenzin II. Ta učinek se je v bistveno manjšem naboru dokazov iz randomiziranih preskušanj skrčil na statistično neznačilno 8-odstotno zmanjšanje, kar so pripisali premajhni statistični moči preskušanj, ne pa nezanesljivosti opazovalne ugotovitve.[32] Ločen krovni pregled ni ugotovil jasne razlike med razredi antihipertenzivov, je pa našel dokaze iz randomiziranih preskušanj, da samo zdravljenje hipertenzije zmanjšuje pojavnost demence.[33] Tudi genetsko tveganje spreminja te povezave, ne da bi obrnilo njihovo smer: v metaanalizi več kot 3,8 milijona ljudi je bil zvišan krvni tlak močneje povezan s tveganjem za demenco pri nosilcih APOE ε4, telesna dejavnost in sladkorna bolezen pa sta bili močneje povezani pri nenosilcih.[34]

Visok holesterol LDL/dislipidemija

Dislipidemija je najnovejša dopolnitev seznama dejavnikov tveganja Lancetove komisije, vendar holesterol lipoproteinov majhne gostote (LDL) v srednjih letih kaže jasno, čeprav skromnejšo, neposredno povezavo s poznejšim tveganjem za demenco kot druga področja v srednjih letih. Metaanaliza 17 kohortnih študij (1,2 milijona udeležencev) je pokazala, da je bilo vsako povečanje holesterola LDL v srednjih letih za 1 mmol/L povezano z 8-odstotno večjim tveganjem za demenco ne glede na vzrok.[35] Vsako povečanje skupnega holesterola za 1 mmol/L je bilo povezano s 5-odstotno večjim tveganjem, visok skupni holesterol v srednjih letih v primerjavi z nizkim pa je bil na splošno povezan s 14-odstotno večjim tveganjem. Isti pregled je pokazal dvakrat večje tveganje za blago kognitivno motnjo pri visokem skupnem holesterolu, čeprav ta ocena temelji le na dveh manjših študijah. Konkretno pri Alzheimerjevi bolezni je bilo vsako povečanje LDL za 1 mmol/L povezano s 17-odstotno večjim tveganjem, kar je bilo ugotovljeno v eni veliki študiji.

Enakovredna ugotovitev glede skupnega holesterola pri Alzheimerjevi bolezni na splošno ni bila statistično značilna, vendar je postala značilna, ko je bila analiza omejena na kakovostnejše študije, pri čemer je bilo tveganje za približno 60 % večje. Holesterol HDL v tem poglavju ni pokazal statistično značilne povezave s tveganjem za demenco.[35]

Genetski dokazi dodajajo vzročno razsežnost. Raziskava mendelske randomizacije pri več kot milijonu ljudi je pokazala, da je genetsko nižji holesterol, ki deluje na tarče zdravil statinov (HMGCR) in ezetimiba (NPC1L1) ter na protein za prenos holesterilnih estrov (CETP), vzročno zmanjšal tveganje za demenco. Pri treh drugih testiranih tarčah, vključno s PCSK9, se kljub opazovalni povezavi pri PCSK9 v istih kohortah ni pokazal jasen vzročni učinek.[36]

Telesna dejavnost/nedejavnost

Telesna dejavnost izkazuje eno največjih, najbolj od odmerka odvisnih zaščitnih povezav med vsemi dejavniki, na katere je mogoče vplivati. Metaanaliza 29 študij (1,45 milijona udeležencev) je pokazala, da je bila najvišja stopnja telesne dejavnosti v primerjavi z najnižjo povezana s 26-odstotno manjšim tveganjem za Alzheimerjevo bolezen. Ta korist je bila z naraščajočo starostjo statistično značilno izrazitejša, ni pa se statistično značilno razlikovala glede na debelost ali status APOE ε4.[37] Večja metaanaliza (2,86 milijona udeležencev) je pokazala, da je redna telesna dejavnost na splošno povezana s 25-odstotno manjšim tveganjem za demenco.[38] Podobno obsežna analiza (104 študije, 341.471 udeležencev) je pokazala manjše tveganje za kognitivno motnjo in upad kognitivnih sposobnosti, čeprav v manjši podskupini raziskav z več kot desetletnim spremljanjem ni bilo statistično značilne povezave (4–6 raziskav v primerjavi s skupno 45). To morda odraža obratno vzročnost (upadanje kognitivnih sposobnosti zmanjšuje dejavnost) in ne resnične odsotnosti koristi.[39]

Poznejše življenjsko obdobje

Poznejše življenjsko obdobje ni le obdobje, v katerem zgodnejša tveganja dosežejo vrhunec. Na več dejavnikov, zlasti žilne bolezni, spanje in obremenitev z zdravili, je mogoče neodvisno vplivati tudi neposredno pred starostjo, pri kateri demenca običajno postane očitna (preglednica 1).

Sladkorna bolezen, žilne bolezni in možganska kap

Za žilne bolezni v poznejšem življenjskem obdobju obstajajo nekateri najmočnejši neposredni dokazi o škodljivih učinkih na kognitivne sposobnosti, predstavljeni v tem poglavju. V veliki kohortni raziskavi (n = 464.616), vključeni v širši sistematični pregled, so proučevali skupno izpostavljenost debelosti in srčno-žilnim boleznim (CVD).[24] Ugotovili so, da so imeli moški z obema stanjema za 58 % večje tveganje za demenco zaradi vseh vzrokov kot pa moški z normalno telesno težo brez katerega koli od teh dveh stanj, pri čemer je med vsemi posameznimi srčno-žilnimi boleznimi, proučenimi v pregledu, najmočnejšo povezavo z demenco pokazala možganska kap.[24]

Zlasti pri osebah, ki so preživele možgansko kap, je izhodiščna kognitivna motnja najmočnejši napovednik poznejše kognitivne okvare po možganski kapi in demence. Sladkorna bolezen in breme hiperintenzivnosti bele možganovine sta dejavnika tveganja, ki ju je mogoče zdraviti, specifično za demenco po možganski kapi, čeprav je ta povezava po popravku za večkratne primerjave v isti analizi oslabela.[40] Ločena metaanaliza več kot 13.000 bolnikov z možgansko kapjo je pokazala, da so hipertenzija, sladkorna bolezen, atrijska fibrilacija in predhodna možganska kap pomembno napovedovale kognitivno okvaro po možganski kapi.[41] Prva od teh dveh analiz pa ni pokazala, da bi bila hipertenzija neodvisen napovedni dejavnik, ko so bili upoštevani drugi dejavniki,[40] kar opominja, da se lahko ugotovitve o katerem koli posameznem dejavniku tveganja razlikujejo glede na analitični pristop, in sicer tudi v podobni populaciji bolnikov.

Preglednica 1. Spremenljivi nevrokognitivni dejavniki tveganja v vseh življenjskih obdobjih.

Zgodnje življenjsko obdobje	
Dosežena izobrazba/ socioekonomska prikrajšanost	Največji posamezni prispevek med sedmimi glavnimi dejavniki, na katere je mogoče vplivati (populaciji pripisljivi delež 9,3 %); verjetno vzročna, zaščitna povezava[6, 7]
Sladkorna bolezen tipa 1 (začetek v otroštvu)	Začetek pred 10. letom starosti je povezan s 37-odstotno večjim tveganjem za demenco katerega koli vzroka kot začetek med 18. in 30. letom; učinek je še posebej izrazit pri vaskularni demenci.[9]
Srednja leta	
Sladkorna bolezen/moteno uravnavanje glukoze	Agonisti receptorjev za GLP-1 so bili v več obsežnih pregledih povezani s 45- do 53-odstotno manjšim tveganjem za demenco.[18, 19]
Debelost/presnovni sindrom	Nihanje telesne mase (ne povprečna telesna masa) več kot 36-odstotna tveganja za demenco; več kot 14-odstotna centralna debelost (demenca); več kot 38-odstotni presnovni sindrom (kognitivna motnja).[24, 26–28]
Hipertenzija Srednja leta: dosledno; poznejše življenje: mešano	Krvni tlak v srednjih letih je dosledno povezan z večjim tveganjem za demenco; povezava v poznejšem življenjskem obdobju je neenotna in pretežno nevtralna.[29]
Dislipidemija/holesterol LDL	Za vsak mmol/L višja vrednost holesterola LDL v srednjih letih: več kot 8-odstotno tveganje za demenco ne glede na vzrok; genetski dokazi podpirajo vzročno korist nižje ravni holesterola.[35, 36]
Telesna dejavnost/ nedejavnost Srednja in poznejša življenjska doba	26-odstotno manjše tveganje za Alzheimerjevo bolezen, najvišja v primerjavi z najnižjo ravnjo dejavnosti; pribl. 25-odstotno manjše tveganje za demenco ne glede na vzrok, redna aktivnost v primerjavi z neaktivnostjo.[37, 38]
POZNEJŠE ŽIVLJENJSKO OBDOBJE	
Žilne bolezni in možganska kap	Sladkorna bolezen, srčna bolezen in možganska kap skupaj pomenijo skoraj štirikrat večje tveganje za demenco kot odsotnost teh bolezni.[42]
Sarkopenija in krhkost	Sarkopenična debelost je povezana z znatno večjo prevalenco kognitivnih motenj (le dokazi iz presečnih raziskav/raziskav primerov s kontrolami)[46]
Socialna izolacija/ psihiatrični simptomi	Neposredni dokazi o vplivu izolacije na demenco so redki in nedosledni; anksioznost, depresija in apatija dosledneje napovedujejo pojav BKM.[47–49]
Razdrobljeno/moteno spanje	Dolgo trajanje spanja, obstruktivna apneja med spanjem in nespečnost so vsak zase povezani z večjim tveganjem za demenco; uporaba uspaval prinaša več kot 23-odstotna tveganja[52–54, 56]
Polifarmacija/breme antiholinergičnih zdravil	Antiholinergiki predstavljajo več kot 20- do 28-odstotno tveganje za demenco, odvisno od primerjalnika; polifarmacija pomeni več kot 39-odstotno tveganje za kognitivno motnjo.[58]
V VSEH ŽIVLJENJSKIH OBDOBJIH	
Prehrana in prehranski status	Smernice SZO priporočajo zdrav, uravnotežen prehranski vzorec; neposredni dokazi so tu skromnejši kot pri kardiometaboličnih področjih.[1, 2]

Razvrstitev po življenjskih obdobjih odraža, v katerih poglavjih tega poročila so zbrani podatki o posameznih dejavnikih, ne pa formalne razvrstitve iz izvorne literature.

GLP-1 RA: agonisti receptorjev glukagonu podobnega peptida 1; LDL: lipoprotein majhne gostote; HDL: lipoprotein velike gostote; BKM: blaga kognitivna motnja; SZO: Svetovna zdravstvena organizacija.

Zaščitna povezava med telesno dejavnostjo in kognitivnimi sposobnostmi se ohranja tudi v poznejšem življenjskem obdobju.

Kardiometabolična polimorbidnost dodatno povečuje tveganje: kombinacija sladkorne bolezni, bolezni srca in možganske kapi je skupaj povezana s skoraj štirikrat večjim tveganjem za demenco kot odsotnost polimorbidnosti, kar je znatno več kot pri katerem koli posameznem stanju posebej.[42] Kanadska smernica za klinično prakso o polimorbidnosti možganov in srca priporoča presejanje za kognitivni upad posebej pri bolnikih z atrijsko fibrilacijo. Ločeno priporoča tudi intenzivno zniževanje krvnega tlaka pri bolnikih s hipertenzijo in povečanim srčno-žilnim tveganjem, posebej z namenom zmanjšanja tveganja za novonastale kognitivne motnje, kot del integrirane srčno-žilne in kognitivne oskrbe.[43]

Telesna nedejavnost, sarkopenija in krhkost

Zaščitna povezava med telesno dejavnostjo in kognitivnimi sposobnostmi, opisana v zgornjem razdelku, se ohranja tudi v poznejšem življenjskem obdobju. Vendar so dokazi o kombiniranih ali večpodročnih ukrepih v zvezi z življenjskim slogom, posebej v poznejšem življenjskem obdobju, manj enotni. Mrežna metaanaliza 109 randomiziranih preskušanj je pokazala, da je kombinacija telesne vadbe in kognitivnega treninga pri kognitivno neprizadetih starejših odraslih povzročila največje izboljšanje splošnih kognitivnih sposobnosti ter nekoliko presegla učinek posameznih ukrepov na enem področju.[44] Ločena metaanaliza je pokazala, da so dolgotrajni (več kot 12-mesečni) večpodročni ukrepi povzročili majhno, toda pomembno izboljšanje splošnih kognitivnih sposobnosti, čeprav je bilo podatkov o njihovem učinku na pojavnost blage kognitivne motnje ali demence premalo, da bi bilo mogoče oblikovati zaključke. Nasprotno pa dolgoročna telesna vadba sama v isti analizi ni pokazala značilnega zmanjšanja tveganja za blago kognitivno motnjo ali demenco.[45] Sarkopenična debelost, kombinacija majhne mišične mase in čezmerne zamaščenosti, ki je pogosta v poznejšem življenjskem obdobju, je povezana z bistveno večjo prevalenco

kognitivne motnje. Vendar ti dokazi izvirajo izključno iz presečnih raziskav in raziskav primerov s kontrolami; v krovnem pregledu, na katerega se opiramo tu, niso bili ugotovljeni nobeni prospektivni kohortni podatki o tem izidu.[46]

Socialna izolacija in psihiatrični simptomi

Dokazi, ki socialno izolacijo povezujejo s kognitivnim upadom, so bolj omejeni in manj konsistentni kot pri zgoraj navedenih kardiometaboličnih področjih. Znanstvena izjava Ameriškega združenja za srce iz leta 2022 je pokazala, da so bili med pregledanimi izidi dokazi, ki socialno izolacijo in osamljenost povezujejo s koronarno srčno boleznijo ter umrljivostjo zaradi možganske kapi, najbolj enotni. Nasprotno pa so bili dokazi, ki izolacijo in osamljenost posebej povezujejo z demenco in kognitivno motnjo, skopi in neenotni, pri čemer so neizmerjeni moteči dejavniki predstavljali omejitev celotne dokazne podlage.[47] Kljub temu je velika metaanaliza podatkov posameznih udeležencev pokazala skromne, vendar značilne in zanesljive povezave. Življenje v skupnosti, tedensko druženje v skupini in odsotnost občutka osamljenosti so vsak zase napovedovali počasnejše kognitivno upadanje v primerjavi z nasprotnimi okoliščinami. Širši kazalniki socialne podpore, prisotnost zaupne osebe in zadovoljstvo z odnosi pa tega niso napovedovali.[48]

Življenje v skupnosti, tedensko druženje v skupini in odsotnost občutka osamljenosti so vsak zase napovedovali počasnejše kognitivno upadanje v primerjavi z nasprotnimi okoliščinami.

Psihološki in psihiatrični simptomi imajo svojo dokazno podlago, ta pa kaže na blago kognitivno motnjo (BKM) in ne na demenco. Pri kognitivno normalnih starejših odraslih so anksioznost, depresivni simptomi in apatija vsak zase neodvisno napovedovali pojav blage kognitivne motnje, medtem ko agitacija in razdražljivost tega nista napovedovali (v metaanalizi 20 študij; 44.199 udeležencev).[49] Ista analiza je pokazala, da hipertenzija v poznejšem življenjskem obdobju (starost nad 65 let) prav s pojavom BKM ni bila značilno povezana.

Depresija, upad kognitivnih sposobnosti in preprečevanje demence

Depresija je prepoznana kot potencialno spremenljiv dejavnik tveganja za kognitivni upad in demenco, čeprav lahko predstavlja tudi zgodnjo manifestacijo nevrodegenerativne bolezni.[50] Med možnimi mehanizmi, ki depresijo povezujejo s slabšim kognitivnim zdravjem, so kronično vnetje, disregulacija osi hipotalamus–hipofiza–nadledvična žleza, žilna disfunkcija, zmanjšana telesna dejavnost in socialna izolacija. Depresija lahko tudi neodvisno od demence poslabša spomin, pozornost in izvršilne funkcije.

Zgodnje prepoznavanje je pomembno, in to zlasti v srednjih letih in starosti. Validirana presejalna orodja vključujejo vprašalnik z dvema postavkama o bolnikovem zdravju (PHQ-2), PHQ-9 in geriatrično lestvico depresije s 15 postavkami (GDS-15). Pozitivni rezultati presejanja bi morali spodbuditi klinično oceno, vključno z oceno kognitivnih simptomov, sočasnih bolezni in potencialno reverzibilnih vzrokov. Učinkovita zdravljenja vključujejo kognitivno-vedenjsko terapijo (KVT), vedenjsko aktivacijo, antidepresivna zdravila, kadar so indicirana, strukturirano telesno dejavnost in ukrepe za zmanjševanje socialne izolacije. Opazovalne študije kažejo, da je zdravljenje depresije lahko povezano s 30-odstotno manjšim tveganjem za demenco, vendar dokazov iz randomiziranih raziskav, ki bi dokazovali preprečevanje demence, ni.[51] Kljub temu sta zgodnje prepoznavanje in učinkovito obvladovanje depresije pomembni sestavini celovite strategije za ohranjanje kognitivnega zdravja v celotnem življenjskem obdobju in za podporo zdravemu staranju.

Motnje spanja

Razdrobljen in moten spanec je novejše, manj uveljavljeno področje tveganja kot zgoraj navedeni kardiometabolični dejavniki, vendar se je obseg dokazov znatno povečal. V meta-analizi 76 kohortnih raziskav je bilo dolgo trajanje spanja (> 8 ur)

v primerjavi z zmernim razponom 7–8 ur dosledno povezano z večjim tveganjem za kognitivni upad, demenco ne glede na vzrok in zlasti za Alzheimerjevo bolezen.[52] Kratko trajanje spanja (< 7 ur) je v isti analizi značilno povezano s kognitivnim upadom, ne pa zanesljivo z demenco ali posebej z Alzheimerjevo boleznijo. Nadaljnja metaanaliza skoraj 11 milijonov udeležencev je podobno pokazala, da je dolgo trajanje spanja značilno povezano s tveganjem za demenco, kar pa ne velja za kratko trajanje spanja.[53] Obstruktivna spalna apneja, ki zaradi ponavljajočih se prekinitev dihanja povzroča razdrobljenost spanja, in nespečnost vsaka zase predstavljata neodvisno tveganje, ki presega samo trajanje. Metaanaliza 39 kohortnih raziskav je pokazala, da sta obe stanji povezani z večjim tveganjem za demenco ne glede na vzrok, pri čemer so bili učinki izrazitejši zlasti pri Alzheimerjevi bolezni.[54] Krovni pregled 13 sistematičnih pregledov je splošno gotovost dokazov ocenil kot zelo nizko in ugotovil, da trajanje in kakovost spanja še nista uradno vključena med spremenljive dejavnike tveganja Lancetove komisije.[55] Spanje, depresija in kardiometabolične bolezni so povezani tudi dvosmerno, pri čemer lahko vsako od teh stanj poslabša druga stanja, kar otežuje vzročno razlago katere koli posamezne povezave s kognitivnimi sposobnostmi.

Zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje slabega spanja, imajo lastne škodljive učinke. Uporaba hipnotikov kot skupine zdravil, ki zajema benzodiazepine, Z-zdravila in uporabo neopredeljenih hipnotikov, je povezana s 23-odstotno večjim tveganjem za demenco, in sicer odvisno od odmerka. Ločena kohortna analiza je ugotovila skoraj podvojitev tveganja za Alzheimerjevo bolezen, učinek, ki ga je mogoče pripisati benzodiazepinom in Z-zdravilom.[56] To ugotovitev v veliki meri potrjujeta ločena metaanaliza in metaregresija, ki sta pokazali 29-odstotno večje obete za Alzheimerjevo bolezen med uporabniki sedativno-hipnotičnih zdravil na splošno, pri čemer so bili ti večji pri benzodiazepinih kot pri Z-zdravilih. Povezava je oslabela in pri odraslih, starih 75 let in več, izgubila statistično značilnost. Avtorji študije opozarjajo, da lahko ta izsledek v podskupini deloma odraža pristranskost preživetja in konkurenčna tveganja

pri najstarejših starostnikih, zlasti zaradi majhnega števila vključenih študij, ne pa resnične odsotnosti učinka.[57]

Polifarmacija in izpostavljenost antiholinergičnim zdravilom

Že sama obremenitev z zdravili, neodvisno od mehanizma delovanja katerega koli posameznega zdravila, je vse bolj prepoznana kot dejavnik tveganja, na katerega je mogoče vplivati. Polifarmacija (pet ali več sočasnih zdravil) je v metaanalizi 27 raziskav in več kot 12 milijonov starejših odraslih povezana z 39-odstotno večjim tveganjem za kognitivno motnjo.[58] Zlasti antiholinergična zdravila so s tem tveganjem povezana še dosledneje. Urinarni antiholinergiki, ki so predpisani za čezmerno aktiven sečni mehur, so povezani z 20- do 28-odstotno večjim tveganjem za demenco v primerjavi z odsotnostjo zdravljenja ali z mirabegronom, neantiholinergično alternativo, ki se je s tega vidika izkazala za primernejšo za dolgotrajno uporabo.[59] To se ujema s širšo ugotovitvijo krovnega pregleda, da je uporaba antiholinergičnih zdravil kot skupine povezana s povečanim tveganjem za demenco.[33]

Prehrana in prehranski status

Prehrana je za kognitivno zdravje pomembna predvsem zaradi istih kardiometaboličnih poti, ki so obravnavane v zgornjih razdelkih o srednjem in poznejšem življenjskem obdobju, in ne zaradi posebnega lastnega mehanizma. Prehrano je Lancetova komisija sicer izrecno obravnavala, vendar je presodila, da – v nasprotju s telesno dejavnostjo ali krvnim tlakom – ne dosega zahtevanega dokaznega praga za vključitev med 14 osrednjih spremenljivih dejavnikov tveganja.[1] Smernica SZO iz julija 2026 zavzema odločnejše stališče in za odrasle z normalnimi kognitivnimi sposobnostmi ali blago kognitivno motnjo priporoča zdrav, uravnotežen način prehranjevanja (dokazi z zmerno stopnjo gotovosti), zmanjšano uživanje alkohola pa navaja med širšim naborom ukrepov za zmanjševanje tveganja.[2] Vendar

ista smernica posebej za zmanjševanje tveganja za demenco pri ljudeh brez diagnosticiranega pomanjkanja odločno odsvetuje dodajanje vitamina B, vitamina E, omega-3 ter multivitaminskih/mineralnih dopolnil, saj naj bi njihovi morebitni škodljivi učinki prevladali nad morebitnimi koristmi.[2] To je pomembno glede na to, kako pogosto se takšna dopolnila tržijo za ohranjanje kognitivnega zdravja.

Strategije za optimizacijo nevrokognitivnega zdravja

Strategija preprečevanja bi morala temeljiti na trdnosti zgoraj navedenih dokazov, namesto da bi vsak spremenljivi dejavnik obravnavala kot enako obvladljiv ali enako dobro podprt z dokazi. Najkakovostnejše dokaze, opredeljene v tem poglavju, povezujeta dve rdeči niti. Prvič, zdravljenje osnovne kardiometabolične bolezni povečuje kognitivne koristi. Celostno zdravje srca in žilja, merjeno z oceno Life's Simple 7 Ameriškega združenja za srce, kaže linearno, od odmerka odvisno povezavo z manjšim tveganjem za demenco, kadar se ocenjuje posebej v srednjih letih.[60] To potrjuje, da obvladovanje krvnega tlaka, glukoze in lipidov pomeni enotno strategijo za srednja leta in ne ločenih ukrepov. Drugič, pomembna je izbira določenega razreda zdravil, ne le to, ali se bolezen sploh zdravi. Med zdravili za zniževanje ravni glukoze agonisti receptorjev za GLP-1 najdosledneje kažejo zaščitni učinek na kognitivno zdravje. Zaviralci SGLT2 kljub primerljivi srčno-žilni koristi v dokazih iz randomiziranih preskušanj ne kažejo pomembnega zmanjšanja tveganja za demenco.[18] Nasprotno pa obsežnejša analiza, ki združuje randomizirane in opazovalne dokaze, zaviralce SGLT2 po zaščitnem učinku uvršča na prvo mesto med vsemi zdravili, neposredno pred agoniste receptorjev za GLP-1.[21] Mirabegron ima na podlagi iste kakovosti dokazov prednost pred urološkimi antiholinergiki,[59] neantiholinergične alternative pa bi morale imeti prednost v vseh skupinah zdravil, kadar je to klinično primerno.[33]

Večpodročni ukrepi pri življenjskem slogu, ki običajno združujejo telesno vadbo, kognitivni trening, prehransko svetovanje in zdravstveno vzgojo, v randomiziranih preskušanjih prinašajo merljivo, vendar skromno izboljšanje splošnih kognitivnih sposobnosti.[44] Vendar je večina takšnih preskušanj merila le kratkoročno kontinuirano uspešnost na kognitivnih testih, ne pa same pojavnosti demence. Kot je bilo že omenjeno, razpoložljivi dolgoročni dokazi iz preskušanj dajejo prednost večpodročnim programom pred zgolj telesno vadbo, zlasti pri ohranjanju splošnih kognitivnih sposobnosti, čeprav v isti analizi nobeden od njiju ni pokazal pomembnega učinka na pojavnost BKM ali demence.[45] Pričakovanja glede katerega koli posameznega ukrepa, farmakološkega ali vedenjskega, naj zato ostanejo realistična. Za telesno dejavnost obstajajo najjasnejši dokazi med vsemi posameznimi ukrepi za zmanjšanje samega tveganja za demenco, in sicer na podlagi njene sorazmerne povezave z manjšim tveganjem za Alzheimerjevo bolezen.[37] Vendar drugi sklop dokazov iz preskušanj otežuje tako preprosto razvrščanje. V edini mrežni metaanalizi, ki je neposredno primerjala enopodročne ukrepe, je sam kognitivni trening prinesel nekoliko večje in doslednejše izboljšanje rezultatov kognitivnih testov kot le telesna dejavnost. Kombinacija obeh se je na splošno izkazala za najboljšo.[44] To preskušanje je merilo kratkoročno uspešnost pri testih, ne pa same pojavnosti demence, zato te ugotovitve dopolnjujejo argumente v prid telesni dejavnosti za zmanjševanje tveganja, namesto da bi jih ovrgle.

Redna aerobna vadba in vadba za moč imata močno dokazno podlago, vadba za ravnotežje in funkcionalna vadba pa postajata v poznejšem življenjskem obdobju pomembnejši zaradi vse večjega tveganja za sarkopenijo in krhkost. Naslednja je prehrana: smernica SZO priporoča zdrav, uravnotežen način prehranjevanja, čeprav so neposredni dokazi za to bolj omejeni kot na področju kardiometaboličnega zdravja ali telesne dejavnosti. Pozornost si zasluži tudi spanje, saj je dosledno povezano s tveganjem za demenco, ob tem pa je treba upoštevati še škodljive učinke, povezane z dolgotrajno uporabo hipnotikov. Nazadnje je treba omeniti, da ohranjanje socialnih stikov, smiselne dejavnosti in kognitivno zahtevna udejstvovanja, kot so učenje in

hobiji, podpirajo skromni zaščitni učinki, opisani pri socialnem udejstvovanju.

Umetna inteligenca pri odkrivanju in napovedovanju kognitivnega upada

Dokazi, da lahko umetna inteligenca (UI) zazna in napove kognitivni upad pri starejših odraslih, so spodbudni. Najmočnejšo podporo predstavlja raziskava iz leta 2025, v kateri je sodelovalo 5325 bolnikov na primarni ravni zdravstvenega varstva, starih 65 let ali več.[61] »Pasivni digitalni označevalec« (PDM) za Alzheimerjevo bolezen in sorodne demence (ADRD), ki ga je opredelil zdravnik, je algoritem strojnega učenja uporabil za pregledovanje elektronskih zdravstvenih kartotek (EHR) in pridobivanje podatkov za zgodnje odkrivanje ADRD. V kombinaciji s podatki, pridobljenimi z validiranim orodjem za izide, o katerih poročajo bolniki (PRO), hitrim sistemom za ocenjevanje demence (QDRS), je algoritem PDM v primerjavi z običajno oskrbo obete za prepoznavo nove diagnoze ADRD povečal za 31 %. Pri tem je ustvaril za 41 % več diagnostičnih obravnav za zdravniški pregled, ne da bi povečal časovno obremenitev zdravnikov.

Orodje umetne inteligence za diferencialno diagnozo demence, usposobljeno na 51.269 individualnih profilih v devetih podatkovnih zbirkah, je lahko razlikovalo med desetimi različnimi vzroki za demenco, kar je nevrologom omogočilo, da so demenco odkrivali 26-odstotno natančneje kot brez njegove pomoči.[62] Pomembno je, da so se napovedi tega modela za Alzheimerjevo bolezen, frontotemporalno demenco in demenco z Lewyjevimi telesci ujemale z dokazi bioloških označevalcev in njihovimi povezavami z različnimi proteinopatijami, ki so bile potrjene z ugotovitvami po smrti.

Prepoznavanje vzorcev na posnetkih mrežnice je priznana klinična zmogljivost sistemov umetne inteligence. Po učenju na 12.949 fotografijah mrežnice oseb z Alzheimerjevo boleznijo

ali brez nje,[63] je algoritem globokega učenja, ki je uporabljal le fotografije mrežnice, uspešno zaznal Alzheimerjevo demenco ter razlikoval med posamezniki, ki so bili pozitivni na amiloid β, in tistimi, ki so bili negativni. Učinkovitost modela je bila pri ljudeh s sladkorno boleznijo boljša kot pri tistih brez nje. Uporaba tega modela za presejanje na Alzheimerjevo bolezen bi bila stroškovno učinkovita, če bi ga vključili v uveljavljene presejalne programe za očesne bolezni med splošno populacijo.

Orodja umetne inteligence se vključujejo v nosljive naprave in naprave za uporabo doma, ki neprekinjeno ocenjujejo krhkost pri starejših in krhkih posameznikih na podlagi hoje, in sicer za ocenjevanje in napovedovanje tveganja za padce ali drugih motenj gibljivosti.[64] Prednosti te uporabe umetne inteligence so v tem, da omogoča zgodnje prepoznavanje težav in zmanjšuje število sprejemov v bolnišnico. Vendar je pregled področja uporabe iz leta 2026, ki je zajel 31 modelov za napovedovanje krhkosti, ugotovil pomanjkljivo poročanje o kalibraciji in omejeno zunanjo validacijo.[65]

Zaključek

Tveganje za demenco je mogoče v precejšnji meri spreminjati vse življenje. Lancetova komisija ocenjuje, da bi odprava 14 ugotovljenih dejavnikov tveganja teoretično lahko preprečila ali odložila približno 45 % primerov demence po vsem svetu.[1,2] Vendar se moč dokazov za posamezne dejavnike zelo razlikuje.

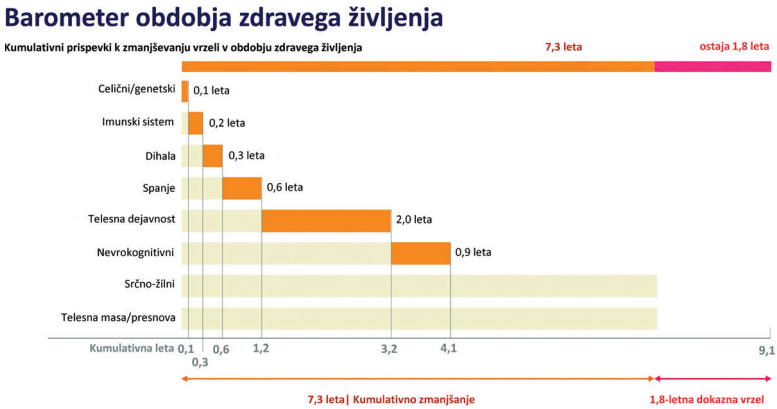
Najbolje podprt pristop je usklajeno obvladovanje kardiometaboličnega zdravja (krvnega tlaka, glukoze in stabilnosti telesne mase), v kombinaciji s telesno dejavnostjo, zdravim spanjem in premišljenim obvladovanjem bremena zdravil.

Kardiometabolični dejavniki tveganja v srednjih letih, zlasti motnja uravnavanja glukoze, ter žilne bolezni in sladkorna bolezen v poznejšem življenjskem obdobju so glede kognitivnih izidov, opredeljenih v tem poglavju, podprti z najjasnejšimi,

najdoslednejšimi in mehanistično najbolj neposrednimi dokazi. Telesna dejavnost ima močan zaščitni učinek, ki je odvisen od njenega obsega. Vpliv hipertenzije je zelo odvisen od tega, v katerem življenjskem obdobju jo izmerimo. Spanje, polifarmacija in breme antiholinergičih zdravil so novejša, a vedno bolje dokazana področja tveganja, ki zahtevajo več klinične pozornosti, kot so je običajno deležni. Za socialno izolacijo pa na podlagi trenutnih neposrednih dokazov velja, da je njen vpliv prej verjeten kot dokazan. Holesterol LDL, nekoč podprt s podobno skopimi dokazi, ima danes ob opazovalnih dokazih tudi genetske dokaze o vzročni povezanosti. Dokazi o vzročnosti so v nasprotju z zgolj asociativnimi dokazi na splošno bolj omejeni, kot bi lahko sklepali iz obsega objavljene literature.[7]

Tveganja za demenco ne bo sam po sebi bistveno zmanjšal noben posamezni ukrep. Najbolje podprt pristop je usklajeno obvladovanje kardiometaboličnega zdravja (krvnega tlaka, glukoze in stabilnosti telesne mase) v kombinaciji s telesno dejavnostjo, zdravim spanjem in premišljenim obvladovanjem bremena zdravil. To je skladno s smernicami Lancetove komisije in Svetovne zdravstvene organizacije.[1, 2]





Seznam referenc

1. Livingston G, *et al*. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404(10452):572–628. doi:10.1016/S0140-6736(24)01296-0

2. Risk reduction of cognitive decline and dementia WHO guidelines, second edition. https://www.who.int/publications/i/item/9789240123557

3. Zhang Y, *et al*. Modifiable Risk Factors for Incident Dementia and Cognitive Impairment: An Umbrella Review of Evidence [Internet]. 2021. Available from: https://www.researchsquare.com/article/rs-1151683/v1 doi:10.21203/rs.3.rs-1151683/v1

4. Jones A, *et al*. Potentially Modifiable Risk Factors for Dementia and Mild Cognitive Impairment: An Umbrella Review and Meta-Analysis. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2024;53(2):91–106. doi:10.1159/000536643

5. Rosenau C, *et al*. Umbrella review and Delphi study on modifiable factors for dementia risk reduction. *Alzheimers Dement*. 2024;20(3):2223–39. doi:10.1002/alz.13577

6. Stephan BCM, *et al*. Population attributable fractions of modifiable risk factors for dementia: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2024;5(6):e406–21. doi:10.1016/S2666-7568(24)00061-8

7. Desai R, *et al*. Evidence for Causal Links Between Known Modifiable Risk Factors and Dementia: A Systematic Review of Mendelian Randomisation Studies. *Eur J Neurol*. 2025;32(12):e70458. doi:10.1111/ene.70458

8. Le T, *et al*. Cognitive impairment and dementia – Are they linked to childhood health and socioeconomic status? A systematic review. *PLoS One*. 2025;20(3):e0311074. doi:10.1371/journal.pone.0311074

9. Jancev M, et al. Age of Type 1 Diabetes Onset and Dementia Risk: A Swedish Nationwide, Register-Based Cohort Study. Diabetes Obes Metab. 2026;28(10):9134–42. doi:10.1111/dom.71123

10. Feng Y, *et al*. Metabolic Syndrome and the Risk of Alzheimer's Disease: A Meta-Analysis. *Metab Syndr Relat Disord*. 2025;23(1):30–40. doi:10.1089/met.2024.0155

11. Zhao Y, *et al*. Risk factors for mild cognitive impairment in type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Front Endocrinol*. 2025;16:1617248. doi:10.3389/fendo.2025.1617248

12. Joyce OC, *et al*. The influence of type 2 diabetes and its metabolic correlates in middle-aged adults on cognition at mid and later life; A systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2025;20(12):e0327408. doi:10.1371/journal.pone.0327408

13. Tabesh M, *et al*. Associations of glycaemia-related risk factors with dementia and cognitive decline in individuals with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2025;42(10):e70123. doi:10.1111/dme.70123

14. Hu H, *et al*. Diabetic retinopathy and the risk of all-cause dementia, Alzheimer's disease, and vascular dementia: a systematic review and meta-analysis. *Front Med (Lausanne)*. 2026;13:1716648. doi:10.3389/fmed.2026.1716648

15. Jancev M, *et al*. Dementia Risk in People With Type 1 Diabetes and Associated Risk Factors: A Nationwide, Register-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2025;48(11):1888–95. doi:10.2337/dc25-0773

16. Delgado N, *et al*. Plasma biomarkers of neurodegeneration and their associations with type 1 diabetes characteristics and glycemia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2026;236:113256. doi:10.1016/j.diabres.2026.113256

17. Gao M, *et al*. The effect of different exercise interventions on global cognitive function in patients with type 2 diabetes: a systematic review and network meta-analysis. *BMC Public Health*. 2026;26(1):559. doi:10.1186/s12889-026-26256-0

18. Seminer A, *et al*. Cardioprotective Glucose-Lowering Agents and Dementia Risk: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Neurol*. 2025;82(5):450–60. doi:10.1001/jamaneurol.2025.0360

19. Hui EK, *et al*. Effect of diabetes medications on the risk of developing dementia, mild cognitive impairment, or cognitive decline: A systematic review and meta-analysis. *J Alzheimers Dis*. 2025;104(3):627–48. doi:10.1177/13872877251319054

20. Stefanou MI, *et al*. Effects of GLP-1 receptor agonists on vascular dementia: a systematic review and meta-analysis. *J Diabetes Complications*. 2026;40(3):109271. doi:10.1016/j.jdiacomp.2026.109271

21. Kato S, *et al*. Antidiabetic agents and dementia risk in type 2 diabetes: A systematic review and network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2026;28(1):256–64. doi:10.1111/dom.70182

22. Tang C, *et al*. Association of Metformin use with risk of dementia in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(4):1992–2001. doi:10.1111/dom.16192

23. Yu Y, *et al*. The impact of antidiabetic drugs on dementia risk: a Bayesian network meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2026;17:1780676. doi:10.3389/fendo.2026.1780676

24. Sagaro GG, *et al*. Independent and Combined Effects of Obesity and Cardiovascular Diseases on the Risk of Cognitive Impairment and Dementia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies Involving 8,276,914 Participants. *Int J Mol Sci*. 2026;27(4):1892. doi:10.3390/ijms27041892

25. Lu D, *et al*. The Associations of General, Central, Visceral Obesity, and Body Fat Percentage with Cognitive Impairment in the Elderly: Meta-analysis and Mendelian Randomization Study. *Adv Nutr*. 2025;16(12):100550. doi:10.1016/j.advnut.2025.100550

26. Fang S, *et al*. Body weight and BMI variability linked to dementia risk: A meta-analysis. *Biomol Biomed*. 2025;25(12):2632–46. doi:10.17305/bb.2025.12626

27. Azami M, *et al*. Association between metabolic syndrome and cognitive impairment: a meta-analysis of analytical observational studies. *Cogn Neuropsychiatry*. 2025;30(2):127–47. doi:10.1080/13546805.2025.2503445

28. Qureshi D, *et al*. Metabolic syndrome and risk of incident all-cause dementia, Alzheimer's disease and vascular dementia: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Alzheimers Res Ther*. 2025;17(1):198. doi:10.1186/s13195-025-01825-4

29. Shajahan S, *et al*. Associations of Blood Pressure Parameters with Cognitive Decline and Dementia: A Systematic Review of Reviews. *Am J Hypertens*. 2026;39(4):514–37. doi:10.1093/ajh/hpaf213

30. Senff J, *et al*. Modifiable risk factors for stroke, dementia and late-life depression: A systematic review and DALY-weighted risk factors for a composite outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2025;96(6):515–27. doi:10.1136/jnnp-2024-334925

31. Zheng G, *et al*. Long-Term Visit-to-Visit Blood Pressure Variability and Cognitive Decline Among Patients With Hypertension: A Pooled Analysis of 3 National Prospective Cohorts. *J Am Heart Assoc*. 2024;13(13): e035504. doi:10.1161/JAHA.124.035504

32. Belachew EA, *et al*. Comparative effects of angiotensin II stimulating and inhibiting antihypertensives on dementia risk: a systematic review and meta-analysis. *GeroScience*. 2025;47(4):5525–41. doi:10.1007/s11357-025-01600-1

33. Belessiotis-Richards C, *et al*. Systemic medications and dementia risk: a systematic umbrella review. *Mol Psychiatry*. 2025;30(11):5578–99. doi:10.1038/s41380-025-03129-3

34. Huang XT, *et al*. The role of APOE ε4 in modulating the relationship between non-genetic risk factors and dementia: a system review and meta-analysis. *J Neurol*. 2025;272(10):690. doi:10.1007/s00415-025-13434-0

35. Wee J, *et al*. The relationship between midlife dyslipidemia and lifetime incidence of dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Alzheimers Dement (Amst)*. 2023;15(1):e12395. doi:10.1002/dad2.12395

36. Nordestgaard LT, *et al*. Cholesterol-lowering drug targets reduce risk of dementia: Mendelian randomization and meta-analyses of 1 million individuals. *Alzheimers Dement*. 2025;21(10):e70638. doi:10.1002/alz.70638

37. Jiang Y *et al*. A dose–response meta-analysis of physical activity and the risk of alzheimer's disease in prospective studies. *J Neurol*. 2025;272(4):256. doi:10.1007/s00415-025-12960-1

38. Oye-Somefun A, *et al*. The Relationships between physical activity, sedentary behaviour, sleep, and dementia: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *PLoS One*. 2026;21(4):e0343621. doi:10.1371/journal.pone.0343621

39. Iso-Markku P, *et al*. Physical Activity and Cognitive Decline Among Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open*. 2024;7(2):e2354285. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.54285

40. Filler J, *et al*. Risk factors for cognitive impairment and dementia after stroke: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2024;5(1):e31–44. doi:10.1016/S2666-7568(23)00217-9

41. Wang J, *et al*. Risk Factors of Poststroke Cognitive Impairment: A Meta-Analysis. *Vasc Endovascular Surg*. 2026;60(5):389–96. doi:10.1177/15385744241259700

42. Zhou Y, *et al*. Multimorbidity and risk of dementia: A systematic review and meta-analysis of longitudinal cohort studies. *J Prev Alzheimers Dis*. 2025;12(7):100164. doi:10.1016/j.tjpad.2025.100164

43. Edwards JD, *et al*. Management of brain–heart multimorbidity: a clinical practice guideline. *CMAJ*. 2026;198(12):E425–39. doi:10.1503/cmaj.251137

44. Mendes AJ, *et al*. Single-domain and multidomain lifestyle interventions for the prevention of cognitive decline in older adults who are cognitively unimpaired: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2025;6(9):100762. doi:10.1016/j.lanhl.2025.100762

45. Reparaz-Escudero I, *et al*. Effect of long-term physical exercise and multidomain interventions on cognitive function and the risk of mild cognitive impairment and dementia in older adults: A systematic review with meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2024:102463. doi:10.1016/j.arr.2024.102463

46. Veronese N, *et al*. Sarcopenic obesity and health outcomes: An umbrella review of systematic reviews with meta-analysis. *J Cachexia, Sarcopenia Muscle*. 2024;15(4):1264–74. doi:10.1002/jcsm.13502

47. Cené CW, *et al*. Effects of Objective and Perceived Social Isolation on Cardiovascular and Brain Health: A Scientific Statement From the American Heart Association. *J Am Heart Assoc*. 2022;11(16):e026493. doi:10.1161/JAHA.122.026493

48. Samtani S, *et al*. Associations between social connections and cognition: a global collaborative individual participant data meta-analysis. *Lancet Healthy Longev*. 2022;3(11):e740–53. doi:10.1016/S2666-7568(22)00199-4

49. He CYY, *et al*. Modifiable risk factors for mild cognitive impairment among cognitively normal community-dwelling older adults: A systematic review and meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2024;99:102350. doi:10.1016/j.arr.2024.102350

50. Livingston G, *et al*. Dementia prevention, intervention, and care: 2024 report of the Lancet standing Commission. *Lancet*. 2024;404:572–628. doi:10.1016/S0140-6736(24)01296-0

51. Yang L, *et al*. Depression, depression treatments, and risk of incident dementia: a prospective cohort study of 354,313 participants. *Biol Psychiatry*. 2023;93:802–09. doi:10.1016/j.biopsych.2022.08.026

52. Zhang J, *et al*. Sleep disorders and the risk of cognitive decline or dementia: an updated systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Neurol*. 2025;272(10):689. doi:10.1007/s00415-025-13372-x

53. Yang Q, *et al*. Prolonged sleep duration as a predictor of cognitive decline: A meta-analysis encompassing 49 cohort studies. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024;164:105817. doi:10.1016/j.neubiorev.2024.105817

54. Ungvari Z, *et al*. Sleep disorders increase the risk of dementia, Alzheimer's disease, and cognitive decline: a meta-analysis. *Geroscience*. 2025;47(3):4899–920. doi:10.1007/s11357-025-01637-2

55. Harbishettar V, *et al*. Duration and Quality of Sleep as Risk Factors for Cognitive Impairment: An Umbrella Review of Systematic Reviews. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2026;41(3):e70206. doi:10.1002/gps.70206

56. Hou JH, *et al*. Relationships of Hypnotics with Incident Dementia and Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study and Meta-Analysis. *J Prev Alzheimers Dis*. 2024;11(1):117–29. doi:10.14283/jpad.2023.78

57. da Silva AMP, *et al*. Use of Sedative-Hypnotic Drugs and the Risk of Developing Alzheimer's Disease: A Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *Drugs*. 2026;86(7):1103–19. doi:10.1007/s40265-026-02335-9

58. Yu X, *et al*. Association between polypharmacy and cognitive impairment in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Geriatr Nurs*. 2024;59:330–7. doi:10.1016/j.gerinurse.2024.07.005

59. Kotochinsky M, *et al*. Risk of dementia in patients treated with anticholinergics for overactive bladder syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci*. 2025;46(12):6217–26. doi:10.1007/s10072-025-08546-4

60. Wu J, *et al*. Can dementia risk be reduced by following the American Heart Association's Life's Simple 7? A systematic review and dose-response meta-analysis. *Ageing Res Rev*. 2023;83:101788. doi:10.1016/j.arr.2022.101788

61. Boustani MA, *et al*. Digital Detection of Dementia in Primary Care. *JAMA Netw Open*. 2025;8(11):e2542222. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2025; 42222.

62. Xue C, *et al*. AI-based differential diagnosis of dementia etiologies on multimodal data. *Nat Med*. 2024;30:2977–2989. doi: 10.1038/s41591-024-03118-z.

63. Cheung CY, *et al*. A deep learning model for detection of Alzheimer's disease based on retinal photographs: a retrospective, multicentre case-control study. *Lancet Digit Health*. 2022;4(11):e806–e815. doi: 10.1016/s2589-7500(22)00169-8.

64. Kasper KA, *et al*. Wearable AI for on-device frailty assessment. *Nat Commun*. 2025;17(1):991. doi: 10.1038/s41467-025-67728-y.

65. Xiao J, *et al*. Predictive Risk Models for Frailty Onset in Older Adults: A Scoping Review of Methodological Trends, Model Performance, and Clinical Translation Gap. *Clin Interv Aging*. 2026;21:620467. doi: 10.2147/cia.s620467.

Srčno-žilna dolgoživost: znova prevzemimo nadzor

»Srca ne bodo nikoli praktična, dokler ne bodo nezlomljiva.«

Čarovnik iz Oza

»Pa si ga vseeno želim.«

Pločevinko

Uvod

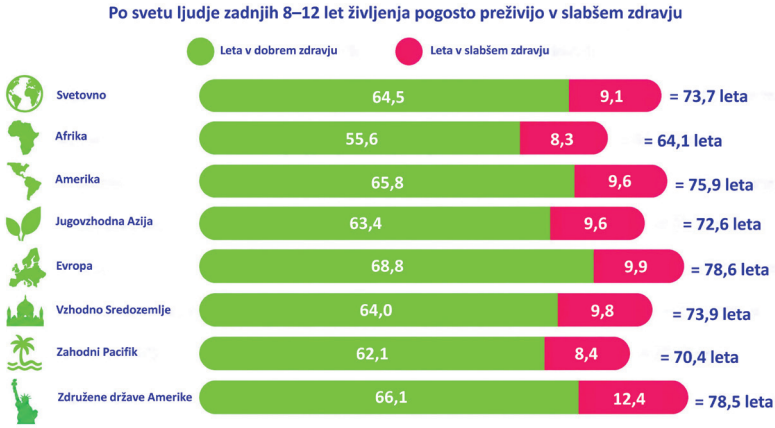
Od desetih ljudi, ki danes umrejo zaradi aterosklerotične koronarne bolezni (KAB), bi jih bilo osem (82,1 %) najverjetneje še živih: njihova smrt je posledica znanih vedenjskih in presnovnih dejavnikov tveganja, kar predstavlja eno najpomembnejših statističnih ugotovitev v sodobni medicini. Večino tega bremena lahko s skupnimi prizadevanji že obvladujemo.[1] Bolezni srca in žilja (BSŽ) so vodilni vzrok smrti na svetu, saj predstavljajo približno 35 % vseh smrti žensk po svetu[2] in so bile samo leta 2019 v Združenih državah Amerike (ZDA) vzrok za približno 900.000 smrti.[3] BSŽ so tudi glavni vzrok izgubljenih let zdravega življenja, ki jih merimo z invalidnosti prilagojenimi leti življenja (DALY) pri odraslih, starejših od 75 let,[4, 5] njihove interakcije s presnovno disfunkcijo, kognitivnim upadom in telesno krhkostjo pa pomenijo, da je optimizacija zdravja srca in žilja v praksi najmočnejši posamezni vzvod, ki je na voljo za zmanjšanje prezgodnje umrljivosti zaradi vseh vzrokov.[4, 6, 7]

Večina ljudi svojemu življenju dodaja leta, ne da bi tem letom dodala kakovost

Bremena bolezni srca in žilja pa ne merimo le s smrtnostjo; enako pomembna so tudi leta, ki minejo pred smrtjo. Svetovna povprečna pričakovana življenjska doba znaša 73,7 leta; pričakovana zdrava življenjska doba, tj. število let, preživetih brez večjih kroničnih bolezni in invalidnosti, pa v povprečju znaša 64,5 leta, kar pomeni mediano vrzel 9,1 leta, preživetih v starostni obolevnosti. Ta vrzel ni povsod enaka: v ZDA znaša 12,4 leta, v Evropski uniji (EU) v povprečju 9–10 let, najhitreje pa se povečuje v podsaharski Afriki in vzhodni Aziji, ki prehajata v obdobje prevlade nenalezljivih bolezni (slika 1).[8–10]

Povedano drugače,večina ljudi živi dlje, ne da bi bila dodatna leta tudi kakovostnejša, k temu pa največ prispevajo bolezni srca in žilja. V tem poglavju izpostavljamo prav razliko med življenjsko dobo, torej celotnim trajanjem življenja, in zdravo življenjsko dobo oziroma obdobjem življenja, v katerem ohranjamo telesno

samostojno in bistrost duha. Cilj pri tem ni preživetje za vsako ceno. Namen je ugotoviti, kaj vemo, na kaj lahko vplivamo in kaj prihaja, da bi s tem podprli eno samo trditev: dodatna leta je vredno pridobiti le, če so vredna življenja.



Slika 1. Pričakovana zdrava življenjska doba in vrzel med obdobjem zdravega življenja ter življenjsko dobo po regijah SZO.

Dejavniki tveganja, na katere lahko vplivamo: kaj lahko spremeni vsak sam

Prezgodnja smrt zaradi bolezni srca in žilja ni neizogibna: na večino dejavnikov, ki jo povzročajo, je mogoče vplivati. Ocenjuje se, da bi bilo mogoče z odpravo glavnih vedenjskih in presnovnih dejavnikov tveganja preprečiti več kot štiri od petih smrti zaradi aterosklerotične koronarne arterijske bolezni (KAB.[11] Dokazi kažejo, da vsi ukrepi niso enako učinkoviti. Razlikujejo se po tem, koliko vplivajo na dolžino življenja in koliko na leta, preživeta v dobri telesni zmogljivosti.

Med najpomembnejšimi dejavniki je **krvni tlak**. Visok sistolični krvni tlak je največji posamezni dejavnik, ki prispeva k umrljivosti zaradi bolezni srca in žilja po svetu. Samo leta 2015 je bil odgovoren za približno 10,7 milijona smrti in 211,8 milijona nezmožnosti prilagojenih let življenja (DALY),[12] pri čemer naj bi se to breme do leta 2050 povečalo na 18,9 milijona smrti letno.[13]

Vsako znižanje sistoličnega krvnega tlaka za 10 mmHg zmanjša tveganje za koronarno arterijsko bolezen (KAB) za približno 17 %,[14] pri odraslem človeku v srednjih letih pa takšno znižanje prinese približno dve dodatni leti življenja brez BSŽ.[15] Pomembno je, da je znatno znižanje krvnega tlaka mogoče doseči še pred uvedbo zdravljenja z zdravili: Vsak od teh ukrepov – vnos manj kot 5 gramov soli na dan, prehrana z veliko sadja in zelenjave ter več gibanja – lahko že v nekaj tednih klinično pomembno zniža krvni tlak.[16, 17]

Telesna dejavnost se po obsegu in doslednosti dokazov uvršča ob bok krvnemu tlaku. Redno gibanje umrljivost zaradi bolezni srca in žilja zmanjša za približno 35 %, pri čemer so največje relativne koristi dosežene prav pri prehodu iz sedečega načina življenja k lahki, a redni telesni dejavnosti.[18, 19] Kdor 75 minut na teden redno hodi hitro, si po ocenah pridobi 1,8 leta življenja; tisti, ki zberejo 22,5 ali več metaboličnih ekvivalentnih ur na teden, pridobijo 4,5 leta – dokazi pa kažejo, da so ta leta preživeta z boljšo funkcionalno zmogljivostjo in večjo kognitivno ostrino, ne le z daljšim življenjem.[20, 21] Praktični pomen tega je izjemno vključujoč: koristi prinaša vsakomur, ki začne ne glede na starost ali začetno telesno pripravljenost.

Kakovost prehrane deluje po več poteh hkrati, zato je za krvnim tlakom drugi največji dejavnik, ki globalno prispeva k DALY zaradi bolezni srca in žilja.[22] Raziskava PREDIMED je pokazala 28- do 31-odstotno zmanjšanje večjih srčno-žilnih dogodkov pri sredozemskem prehranskem vzorcu v primerjavi s kontrolno dieto z nizko vsebnostjo maščob,[23] učinek pa so potrdile poznejše metaanalize, ki so pokazale pomembno zmanjšanje umrljivosti zaradi bolezni srca in žilja.[24] Ultrapredelana živila delujejo v nasprotno smer: vsako 10-odstotno povečanje njihovega deleža v prehrani je povezano z 12-odstotno večjim tveganjem za bolezni srca in žilja,[25] pri čemer največje breme predstavljajo predelano meso in pijače, sladkane s sladkorjem.[25, 26] Praktično sporočilo je preprosto: več polnovrednih živil, manj predelanih, in srčno-žilni sistem se ustrezno odzove. Omejevanje kalorij, torej načrtno manjši vnos energije brez podhranjenosti,

dodaja še eno razsežnost, ki jo obravnavamo pozneje, saj njeni učinki na biologijo žilnega staranja presegajo zgolj izgubo telesne mase.

Kalcij v koronarnih arterijah (**CAC**) je neposredno merilo kalcificiranega aterosklerotičnega plaka in se je uveljavil kot eden najmočnejših napovednikov prihodnjih srčno-žilnih dogodkov in umrljivosti zaradi vseh vzrokov. V nasprotju z običajnimi dejavniki tveganja CAC razkriva kumulativne biološke učinke več srčno-žilnih izpostavljenosti, namesto da bi zgolj odražal kronološko starost arterij. Vrednost CAC nič opredeljuje fenotip z izrazito majhnim tveganjem in daljšim preživetjem tudi v višji starosti.[27] Ta odsotnost CAC ne pomeni odpornosti proti srčno-žilnim boleznim, vendar se zdi, da prepoznava ljudi, pri katerih je aterosklerotično staranje napredovalo nenavadno počasi. Z vidika dolgoživosti CAC zato omogoča izjemno dober vpogled v srčno-žilno biološko starost in dolgoročno preživetje.

Holesterol lipoproteinov majhne gostote (**LDL**) ima eno najtrdneje dokazanih vzročnih povezav v kardiovaskularni medicini, ki so jo neodvisno potrdili genetika in epidemiologija[28] ter klinična preskušanja, ki so vključevala 170.000 udeležencev.[29] Povezava je linearna in brez varnega spodnjega praga: vsako znižanje LDL za 1 mmol/l je povezano z doslednim 22-odstotnim zmanjšanjem srčno-žilnih dogodkov,[29] prehranske spremembe, zlasti nadomeščanje nasičenih maščob z nenasičenimi in povečanje uživanja stročnic, pa lahko te številke pomembno izboljšajo, še preden razmislimo o farmakoterapiji.[15]

Spanje je med najmanj prepoznanimi orodji pri preprečevanju bolezni srca in žilja ter hkrati eno najdostopnejših. Prekratko spanje je povezano z 48-odstotnim povečanjem tveganja za koronarno srčno bolezen,[30] optimalni razpon od 7 do 8,5 ure spanja na noč pa je povezan z 19,1 leta pričakovane dobe zdravega življenja med 50. in 75. letom starosti v primerjavi s 16,5 leta pri tistih s hudimi motnjami spanja.[31] Slednje neposredno povečujejo presnovno tveganje, saj povečujejo apetit, olajšujejo pridobivanje telesne mase in slabšajo urejenost glikemije, zaradi česar je slabo spanje

tihi dejavnik za več vzvodov, ki so v tej hierarhiji nad njim.[32,33] Ne stane ničesar in ne zahteva recepta.

Uporaba **tobaka** je neodvisni vzrok aterosklerotične bolezni. Oseba, ki kadi vse življenje, izgubi vsaj desetletje pričakovane življenjske dobe, približno polovica vseh preprečljivih smrti med kadilci pa je srčno-žilnega izvora.[34] Zato je opustitev kajenja stroškovno najučinkovitejši posamezni preventivni ukrep, ki je na voljo; koristi se pokažejo že v nekaj mesecih po prenehanju, z opustitvijo kajenja pred 40. letom pa se izognemo približno 90 % presežnega tveganja za umrljivost.[35]

Na koncu lestvice je **psihosocialno zdravje**, ki se kljub obsežnim in skladnim dokazom le redko znajde v pogovorih o preventivi. Depresija tveganje za koronarno bolezen srca poveča za približno 30 % – delno zaradi neposrednih bioloških učinkov, delno pa zato, ker spodkopava upoštevanje prehranskih priporočil, telesne dejavnosti in jemanja zdravil.[36, 37] Socialna izolacija tveganje za srčno-žilno umrljivost poveča za 34 %, kar je velikost učinka, primerljiva z več pogosteje navajanimi dejavniki tveganja.[38] Kognitivno-vedenjska terapija (KVT) je pri srčnih bolnikih v randomiziranih preskušanjih zmanjšala ponavljajoče se srčno-žilne dogodke zmanjšala za 41 %,[39] s čimer strukturirane psihološke intervencije trdno umešča v klinični nabor orodij.[15] Človekovo notranje življenje in socialne povezave so, sodeč po dokazih, srčno-žilna medicina.

Telesna masa in presnovno zdravje vplivata na številne druge dejavnike tveganja. Čezmerna telesna maščoba spodbuja hipertenzijo, dislipidemijo, neodzivnost na inzulin in kronično vnetje; sladkorna bolezen tipa 2 (T2D) podvoji srčno-žilno tveganje in pričakovano življenjsko dobo skrajša za pet do šest let.[40] Že zmerna izguba telesne mase za 5–10 % izboljša celotni profil presnovnega tveganja.[41, 42]

Več let pred tem, ko posameznik razvije sladkorno bolezen tipa 2, je mogoče zaznati zelo zgodnje poslabšanje uravnavanja glukoze in nanj vplivati. Tehnologija neprekinjenega spremljanja glukoze (CGM), ki je vse pogosteje na voljo v prosti prodaji,

lahko na edinstven način uporabniku pokaže, ali so njegove ravni glukoze postale neenakomerne, in sicer tako, da prikaže, ali se v 24-urnem obdobju za 5 % časa ali več dvignejo nad 140 mg/dl.[43] To predstavlja le eno uro in 12 minut na dan. Senzor običajno nosimo 14 dni, kar zadošča, da ta zgodnji kazalnik prepoznamo in pravočasno ukrepamo z bolj zdravo prehrano in načinom življenja.

Alkohol v kakršni koli količini zvišuje krvni tlak in indeks telesne mase (ITM); dokazi mendelske randomizacije potrjujejo, da imajo abstinenti najmanjše srčno-žilno tveganje.[44, 45]

Slaba kakovost zraka pri ravneh kronične izpostavljenosti povzroči 8,8 milijona presežnih smrti na leto; kadar imajo posamezniki možnost vplivati na svojo izpostavljenost, je njeno zmanjšanje pomembno.[46]

Vzvodi dejavnikov tveganja niso neodvisni. Gibanje zmanjšuje presnovno tveganje; manjša telesna masa znižuje krvni tlak in izboljšuje lipidni profil; zadosten spanec varuje presnovno okolje; podprto notranje življenje pomaga vztrajati pri vseh drugih ukrepih. Njihovi ugodni učinki na leta zdravega življenja se med seboj dopolnjujejo in krepijo.

Farmakološki nabor orodij: kaj lahko omogoči medicina

Temelj ostaja zdrav način življenja; kadar to ni dovolj, ga lahko učinkovito dopolnijo zdravila. Pri ljudeh z že potrjeno boleznijo srca in žilja, z velikim presnovnim tveganjem ali z biološkimi dejavniki, ki jih sam način življenja ne more v celoti obvladati, skupine zdravil, opisane v nadaljevanju, koristi zdravega življenjskega sloga za srce in žilje še povečajo, dokazi pa te koristi danes opredeljujejo zelo natančno (slika 2).



POZORNO PREBERITE

Relativna – ne absolutna – zmanjšanja tveganja. Ocene se ne seštevajo in ne pomenijo razvrstitve.

Populacije in končne točke se razlikujejo. * Ocena 20 % je specifična za semaglutid 2,4 mg v raziskavi SELECT; ne gre za združeni učinek razreda za vse agoniste receptorjev za GLP-1.

MACE: veliki neželeni srčno-žilni dogodki; ASCVD: aterosklerotična srčno-žilna bolezen; CVD: srčno-žilna bolezen; LDL: lipoprotein majhne gostote

Slika 2. Skupna razvrstitev spremenljivih dejavnikov tveganja za srčno-žilne bolezni.

Statini so najobsežneje preizkušena zdravila za srčno-žilne bolezni, o čemer pričajo desetletja dokazov iz kliničnih preskušanj, v katera je bilo vključenih več kot 170.000 udeležencev.[29, 47] Ugotovitev je konsistentna in odvisna od odmerka: vsako zmanjšanje holesterola LDL za eno enoto zmanjša večje srčno-žilne dogodke za 22 %,[29] pri čemer ni točke, na kateri bi nadaljnje zniževanje postalo škodljivo.[27] Zaščitni učinek se sčasoma sešteva, pri ljudeh z zmernim tveganjem pa zdravljenje pomeni približno 11 srčnih infarktov ali možganskih kapi manj na 1000 ljudi v petih letih. Prej se ukrepa, tem dlje trajajo koristi.

Sprememba življenjskega sloga opravi večino dela; zdravila poskrbijo za preostalo

Agonisti receptorja za glukagonu podobni peptid-1 (GLP-1) in dvojni agonisti GLP-1/od glukoze odvisnega inzulinotropnega polipeptida, ki so bili prvotno razviti za uravnavanje krvnega sladkorja pri sladkorni bolezni tipa 2 (T2D), so pokazali koristi za srce in žilje, ki daleč presegajo nadzor glukoze. Preskušanje SELECT je pokazalo, da je semaglutid pri 17.604 bolnikih s čezmerno telesno maso brez sladkorne bolezni srčno-žilno smrt, srčni infarkt in možgansko kap zmanjšal za 20 %, s čimer so se te učinkovine uveljavile kot srčno-žilna zdravila sama po sebi.[48] Del te koristi nastopi že pred izgubo telesne mase: v preskušanju SELECT se je razhajanje krivulj dogodkov med zdravljenjem in placebom začelo veliko prej, preden so udeleženci dosegli največje zmanjšanje telesne mase, semaglutid pa je visoko občutljivi C-reaktivni protein, označevalec žilnega vnetja, neodvisno znižal za 37,8 %, kar je zmanjšanje, primerljivo s tistim, ki ga dosežemo s statini.[48] V večjih preskušanjih te učinkovine resne srčne dogodke zmanjšajo za 12–13 %, spremljajoča izguba telesne mase za 10–20 % pa izboljša krvni tlak, holesterol in vnetje.[49, 50]Opozorilo: ta zdravila poleg maščevja zmanjšujejo tudi mišično maso, zato naj bo vadba proti uporu ob ustreznem vnosu beljakovin bistveni spremljevalec zdravljenja in ne šele takrat, ko se na to spomnimo.[51]

Zaviralci natrij-glukoznega prenašalca 2 (SGLT2) so se sprva uporabljali kot zdravila za zdravljenje sladkorne bolezni, izkazali pa so se za bistveno pomembnejše. Preskušanje EMPA-REG OUTCOME je pokazalo 38-odstotno zmanjšanje srčno-žilnih smrti pri bolnikih s sladkorno boleznijo in potrjeno srčno boleznijo.[52] Še pomembnejše so bile ugotovitve, ki so sledile: Preskušanji DAPA-HF in EMPEROR-Reduced sta potrdili, da koristi pri srčnem popuščanju v celoti veljajo tudi za bolnike brez sladkorne bolezni, saj sta obe pokazali približno 25-odstotno zmanjšanje tveganja za srčno-žilno smrt ali poslabšanje srčnega popuščanja.[53, 54] Teh koristi ni mogoče pojasniti le z znižanjem glukoze, saj druga zdravila, ki glukozo znižajo enako učinkovito, nimajo takšnega učinka. Združena analiza obeh preskušanj je potrdila konsistenten zaščitni učinek ne glede na prisotnost sladkorne bolezni.[55] Zdi se, da mehanizmi vključujejo hemodinamske učinke, zaščito ledvic in obliko celičnega reprogramiranja, ki sproži presnovna stanja, podobna tistim pri omejevanju kalorij.

Vsi štirje glavni razredi antihipertenzivnih zdravil (zaviralci angiotenzinske konvertaze (zaviralci ACE), antagonisti angiotenzinskih receptorjev (ARB), zaviralci kalcijevih kanalčkov in tiazidni diuretiki) zmanjšujejo srčno-žilne dogodke pri ljudeh s povečanim tveganjem, dokazi pa vse bolj podpirajo zniževanje krvnega tlaka na nižje vrednosti, kot so jih v preteklosti priporočale smernice. Preskušanje SPRINT je potrdilo, da je znižanje sistoličnega krvnega tlaka pod 120 mmHg namesto na običajnih 140 mmHg pri bolnikih z velikim tveganjem zmanjšalo tveganje za smrt iz katerega koli vzroka za 27 %.[56] Kombinirano zdravljenje je zdaj standardna praksa, najbolje v obliki ene same tablete z več učinkovinami. Zdravljenje pa je lahko učinkovito le, če bolnik zdravila tudi dejansko jemlje.

Aspirin v majhnih odmerkih ostaja z dokazi podprt pri ljudeh z ugotovljeno srčno-žilno boleznijo, vendar se za preprečevanje prvega dogodka uporaba tega zdravila ne priporoča več. Tveganje za krvavitev namreč znatno presega korist.[57–60]

Zaviralci beta prinašajo izrazito korist glede zmanjšanja umrljivosti pri srčnem popuščanju z zmanjšanim iztisnim deležem in po srčnem infarktu (preskušanje MERIT-HF), vendar niso priporočeni pri nezapleteni hipertenziji.[61]

Več dodatnih učinkovin dopolnjuje nabor možnosti za bolnike, ki ciljev zdravljenja ne morejo doseči le s standardnim zdravljenjem. Zaviralci PCSK9 dosežejo do 60 % dodatnega znižanja LDL poleg zdravljenja s statini, kar ima dokazano srčno-žilno korist.[62] Ezetimib zagotavlja zmerno, vendar potrjeno dodatno znižanje LDL z dokazi o izidih po akutnih koronarnih dogodkih.[63] Ikozapentetil zmanjšuje srčno-žilno tveganje pri bolnikih z zvišanimi trigliceridi kljub zdravljenju s statini; prečiščeni pripravek je pomemben, saj se zdi, da prisotnost spremljajoče maščobne kisline dokozaheksaenojske kisline (DHA) izniči korist.[64] Kolhicin, protivnetno zdravilo, uporabljeno tudi za preprečevanje srčno-žilnih bolezni, je v dveh velikih randomiziranih preskušanjih pri bolnikih, ki so že prejemali intenzivno zdravljenje s statini, število večjih srčno-žilnih dogodkov zmanjšal za 23–31 %,[65, 66] kar potrjuje, da preostalo vnetno tveganje vztraja tudi takrat, ko so lipidi in krvni tlak dobro urejeni.

V dokazih pa ostaja pomembna vrzel. Še vedno nimamo odgovora, kako dvojni agonisti receptorjev za GLP-1 in GIP dolgoročno vplivajo na umrljivost v primerjavi z uveljavljenimi srčno-žilnimi zdravili. Odgovor bo dalo veliko preskušanje izidov SURMOUNT-MMO, ki še poteka.[67] Njegovi rezultati bodo pomembno določili mesto te skupine zdravil ob drugih, opisanih v tem poglavju.

Zakaj to deluje: biologija mlajšega srca

Arterijska stena je živa površina, ki je nenehno obremenjena. Vsak pomembni dejavnik srčno-žilnega tveganja – kajenje, čezmerna telesna masa, nedejavnost, slaba prehrana in kronični stres – jo poškoduje po isti temeljni poti: s stanjem vztrajnega vnetja nizke stopnje, ki preseže zmožnost žile za samoobnovo, ter s postopnim slabšanjem delovanja endotelijske obloge, ki

običajno zagotavlja nemoten pretok krvi brez strdkov.[68, 69] Oba procesa, kronično vnetje in endotelijska disfunkcija, se ujameta v začarani krog, v katerem oksidativne poškodbe povečujejo togost žilnih sten, spodbujajo kopičenje plakov in povečujejo verjetnost nadaljnjih poškodb. Srce je že samo po sebi žilni organ, struktura, ki se je začela razvijati kot krvna žila, ki se je povečala po prostornini, zato sta zdravje arterij in zdravje srca medsebojno povezana.

Ektopična kalcifikacija je nenormalno odlaganje mineralov v mehkih tkivih, zlasti v krvnih žilah in srčnih zaklopkah, kjer se kalcij običajno ne bi kopičil. To se vse pogosteje obravnava kot značilnost biološkega staranja in ne le kot odlaganje mineralov. Motnja osi klotho–FGF23–fosfat zlasti ob staranju in upadanju ledvične funkcije spodbuja zadrževanje fosfata, preobrazbo žilnih gladkomišičnih celic in nastanek kalciproteinskih delcev, kar lahko sproži oksidativni stres, vnetje in celično senescenco ter pospeši otrdevanje arterij in staranje žil.[70] Nasprotno pa so ohranjena aktivnost klotho, učinkovito uravnavanje fosfata in nizka stopnja ektopične kalcifikacije povezani z večjo podajnostjo arterij, manjšim srčno-žilnim tveganjem in biološko »mlajšim žilnim profilom«.

Ta isti vnetni cikel ima še tretjo vstopno točko, manj znano kot srce in možgani, vendar nič manj neposredno: črevesje. Prehrana oblikuje črevesno mikrobioto, mikrobiota pa nato proizvaja presnovke, ki neposredno delujejo na žilno steno. Trimetilamin N-oksid, ki ga črevesne bakterije tvorijo iz hranil iz rdečega mesa in jajc, spodbuja žilno vnetje in togost arterij, medtem ko kratkoverižne maščobne kisline, ki nastajajo pri fermentaciji vlaknin, z neposrednim delovanjem na endotelij znižujejo krvni tlak.[71, 72] Dokazi na tem področju se še razvijajo, vendar je mehanistična povezava dosledna: to, kar človek jé, spreminja vnetne signale, ki dosežejo žilno steno, ne le številke na tehtnici. Že obravnavani ukrepi delujejo, ker ta cikel prekinjajo hkrati na več mestih.

Na celični ravni nakopičeni stres potisne žilne celice v senescenco: stanje trajne zaustavitve, v katerem poškodovane celice prenehajo delovati, vendar ostanejo na mestu in sproščajo neprekinjen tok vnetnih signalov – s senescenco povezan sekretorni fenotip (SASP) – ki škodujejo okoliškemu tkivu, senescentno stanje širijo na sosednje zdrave celice in poganjajo sistemsko vnetje, ki pospešuje staranje po vsem telesu.[73] Molekulski senzorji, ki zaznavajo, ali je virov obilo ali jih primanjkuje, uravnavajo hitrost kopičenja senescentnih celic. Zato ob kronični čezmerni stimulaciji zaradi čezmernega prehranjevanja in telesne nedejavnosti poti, ki signalizirajo obilje hranil – mehanistična tarča rapamicina (mTOR) – ostanejo trajno vklopljene, poti, ki sprožajo celično vzdrževanje in popravljanje (AMP-aktivirana protein kinaza (AMPK), SIRT1), pa so zavrte.[74] Telesna vadba, prehranska omejitev in več prej opisanih farmakoloških učinkovin delno ponovno vzpostavijo to ravnovesje ter znova aktivirajo vzdrževalne programe, ki žilne celice dlje ohranjajo mlajše.

Nakopičeno breme senescence je merljivo. Molekulska orodja, imenovana epigenetske ure, kažejo, da se lahko žilna biološka starost precej razlikuje od kronološke starosti: arterije nekaterih petdesetletnikov so v takšnem stanju, kot bi bili ti dvajset let starejši, in prav to biološko število, ne pa datum rojstva, je tisto, na kar vpliva spremenljivo vedenje.[75]

Isti mehanizmi, ki starajo srce, starajo tudi možgane. Žilno staranje povzroča bolezen malih žil v možganih, kar ovira pretok krvi in zmanjšuje celovitost krvno-možganske pregrade, s čimer neposredno spodbuja nevrovnetje in kognitivni upad.[76] Telesna vadba temu nasprotuje po izjemni dodatni poti: krčeče se mišice sproščajo signalne molekule, vključno z možganskim nevrotrofičnim faktorjem (BDNF), irizinom in katepsinom B, ki prehajajo v možgane, ščitijo nevrone, spodbujajo nove povezave in pri redno aktivnih odraslih tveganje za demenco zmanjšujejo za približno 32 %.[6, 77] To ima pomembne posledice za oblikovanje politik: ukrepi, obravnavani v tem poglavju, so hkrati ukrepi za preprečevanje bolezni srca in žilja ter demence.

Prav pri telesni funkciji ta biološki mehanizem postane najbolj oprijemljiv. S staranjem povezana sarkopenija (izguba mišične mase) in posledična krhkost prizadeneta približno 33–37 % oziroma 45 % ljudi s potrjenim srčnim popuščanjem, obe pa neodvisno napovedujeta srčno-žilno umrljivost.[78, 79] Vadba proti uporu izboljša sintezo beljakovin in rast mišic; ljudje, ki vadijo vse življenje, nastanek znatne invalidnosti odložijo za 14 do 16 let.[80–82] Ključno je, da je to stanje mogoče obrniti tudi pri starejših odraslih, ki začnejo pozno ali so že izrazito telesno oslabeli. Na izboljšanje ni treba čakati več desetletij. Pri odraslih z debelostjo strukturirana aerobna vadba v osmih tednih izboljša kardiorespiratorno zmogljivost, sprememba pa nastopi že pred kakršno koli izgubo telesne mase, kar dokazuje, da se žilni sistem odziva na samo dejavnost in ne le na njene posredne učinke na telesno sestavo.[83]

Ko ti mehanizmi ostanejo nenadzorovani, je potek predvidljiv. Vnetje vztraja, senescentne celice se kopičijo, biološka starost prehiteva kronološko, kognitivne in telesne zmožnosti hkrati upadajo, leta, pridobljena ob koncu življenja, pa so leta, preživeta v senci prav tistih bolezni, ki bi jih lahko zaustavili že desetletja prej. Razlika med zdravo in celotno življenjsko dobo se poglablja: več let na številu, toda manj takšnih, ki jih je vredno živeti. Ukrepi v tem poglavju so namenjeni prav prekinitvi tega poteka, in to desetletja, preden njegove posledice postanejo vidne.

Kaj prihaja: obzorje dolgoživosti

Dosedanji dokazi povzemajo, kar že vemo in na podlagi česar lahko ukrepamo že danes. Vzporedno področje znanosti si zastavlja drugačno vprašanje: ali je mogoče upočasniti sam biološki proces staranja, namesto da bi zgolj obvladovali njegove posledice. Več mejnikov je dovolj blizu, da si zaslužijo pozornost; tu jih obravnavamo kot nastajajoče se znanstvene ugotovitve in ne kot trenutna klinična priporočila.

Najbližje obzorje predstavljajo kalorična restrikcija in njeni farmakološki posnemovalci. Preskušanje CALERIE je pokazalo, da je trajno omejevanje kalorij upočasnilo hitrost biološkega staranja na približno šestino tistega v kontrolni skupini, neodvisno od izgube telesne mase.[84] Metformin (zdravilo za sladkorno bolezen) aktivira iste celične vzdrževalne poti, v okviru študije TAME pa ga zdaj preskušajo pri 3000 odraslih, starih 65–79 let, pri čemer uporablja en sam sestavljeni končni opazovani izid, ki zajema srčno-žilne dogodke, raka, demenco in umrljivost.[85] Njegovi rezultati bodo prvi randomizirani dokazi o tem, ali je samo staranje mogoče farmakološko upočasniti.

Zaviralci SGLT2 in agonisti receptorjev GLP-1, ki so v kardiovaskularni oskrbi že standard, se proučujejo za širše podaljševanje zdrave življenjske dobe, kar je potencialno drugo življenje za zdravila, usmerjena v poti celičnega staranja, presnovno reprogramiranje in sistemsko vnetje.[86, 87]

Senolitična zdravila, zasnovana za selektivno odstranjevanje senescentnih celic, so vstopila v zgodnja klinična preskušanja pri ljudeh. Prva študija pri bolnikih z idiopatsko pljučno fibrozo (IPF) je pokazala izvedljivost in varnost ter klinično pomembno izboljšanje telesne funkcije pri vseh štirinajstih udeležencih.[88] Dokaz koncepta je pomemben: senescentne celice je mogoče farmakološko ciljati pri živih ljudeh.

Znanost o dolgoživosti hitro napreduje. Dokazi, pregledani v tem poglavju, pa kažejo, da je čakanje na preboj lahko drago: najmočnejša orodja za podaljševanje zdravega življenja so že na voljo, in sicer več desetletij.

Sklep – dodajanje življenja letom

Razlika 9,1 leta med tem, kako dolgo ljudje živijo, in tem, koliko od teh let preživijo zares zdravi, ni biološka neizogibnost. V glavnem gre za preprečljivo posledico znanih dejavnikov, na katere je mogoče vplivati, dokazi za zmanjšanje te vrzeli pa spadajo med najmočnejše v medicini.

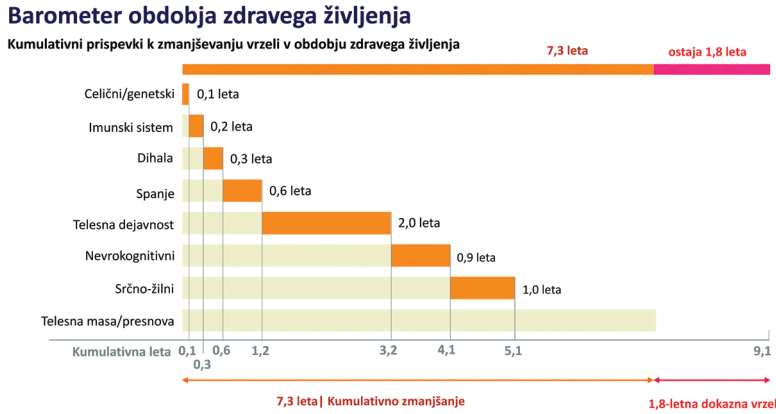
Praktične posledice so jasne. Vsako trajno povečanje telesne dejavnosti v primerjavi s sedečim načinom življenja spada med najmočnejše in stroškovno najučinkovitejše naložbe v dolgoživost, ki so na voljo. Prehranjevanje po načelih sredozemske prehrane ali diete DASH, zmanjšanje vnosa soli, omejevanje alkohola in izločanje ultrapredelanih živil iz prehrane vplivajo na drugi največji spremenljivi dejavnik srčno-žilne umrljivosti na svetu. Za sedem do osem ur spanja na noč, aktivno obvladovanje kroničnega stresa in ohranjanje socialnih stikov obstajajo neodvisni dokazi o koristih za srce in žilje, pa vendar jih v pogovorih o preventivi le redko omenimo. Poznavanje ključnih vrednosti to spremeni iz splošnega nasveta v osebni cilj. Sistolični krvni tlak pod 120 mmHg znatno zmanjša srčno-žilno tveganje v primerjavi s pragom 140 mmHg, ki je v praksi še vedno pogost, in sicer umrljivost zaradi vseh vzrokov za 27 % ter smrt zaradi srčno-žilnih bolezni za 43 %. Raven holesterola LDL naj bi bil pri večini odraslih pod 100 mg/dl, pri osebah z večjim srčno-žilnim tveganjem pa občutno nižja, pri čemer ni spodnje meje, pod katero nadaljnje znižanje ne bi več koristilo. Raven glukoze ali glikiranega hemoglobina (HbA1c), višja od 5,7 %, kar je prag za prediabetes, kaže na povečano srčno-žilno tveganje že leta pred diagnozo sladkorne bolezni, zgodnejše zdravljenje pa pomembno vpliva na izide. Vsaka od teh vrednosti je že zdaj razlog za ukrepanje.

Kadar sprememba načina življenja ne zadošča, dodamo zdravila, vsak doseženi cilj pa okrepi vse druge izboljšave. In nazadnje – opustitev kajenja ostaja najučinkovitejši posamezni preventivni ukrep, ki je na voljo, pri čemer se koristi za srčno-žilno zdravje pokažejo že v nekaj mesecih po zadnji cigareti.

Ta priporočila pa ne dosežejo vseh ljudi enako. Breme srčno-žilnih bolezni še naprej narašča v skoraj vseh državah, ki ne spadajo med države z visokimi dohodki. Vendar so preskušanja, na katerih temeljijo trenutne smernice, pretežno vključevala populacije iz držav z visokimi dohodki in evropskega porekla, zato so orodja za ocenjevanje tveganja slabo umerjena, ukrepi pa premalo preizkušeni pri tistih, ki nosijo največje breme. Nizek dohodek, etnična pripadnost in spol kot posamezni dejavniki neodvisno vplivajo tako na srčno-žilno tveganje kot na dostop do orodij, ki ga zmanjšujejo.

Ukrepi, ki podaljšujejo zdravo življenje, niso stvar laboratorijev ali zdravil prihodnosti. Večina jih je že na voljo, podpirajo jih trdni dokazi in uporabimo jih lahko že danes. Največji izziv je zmanjšati razkorak med tem, kar kažejo dokazi, in tem, kar lahko ljudje dejansko uporabijo v vsakdanjem življenju. Pravo delo je premostitev te vrzeli.





Seznam referenc

1. Zaman S, *et al*. The Lancet Commission on rethinking coronary artery disease: moving from ischaemia to atheroma. *Lancet*. 2025;405(10486):1264–312. doi:10.1016/S0140-6736(25)00055-8

2. Vogel B, *et al*. The Lancet women and cardiovascular disease Commission: reducing the global burden by 2030. *Lancet*. 2021;397(10292):2385–438. doi:10.1016/S0140-6736(21)00684-X

3. Tsao CW, *et al*. Heart Disease and Stroke Statistics-2022 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2022;145(8):e153–639. doi:10.1161/CIR.0000000000001052

4. Schmanske N. Healthy ageing in older adults with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2025;46(26):2536–51. doi:10.1093/eurheartj/ehaf231

5. Global Burden of Disease 2019 Diseases and Injuries Collaborators. Global burden of 369 diseases and injuries in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1204–22. doi:10.1016/S0140-6736(20)30925-9

6. Gaesser GA. Increasing the health span: unique role for exercise. *J Appl Physiol* (1985). 2025;138(6):1285–308. doi:10.1152/japplphysiol.00049.2025

7. Ma H, *et al*. Cardiovascular Health and Life Expectancy Among Adults in the United States. *Circulation*. 2023;147:1137–46. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.122.062457

8. Garmany A, Terzic A. Healthspan-lifespan gap differs in magnitude and disease contribution across world regions. *Commun Med (Lond)*. 2025;5(1):381. doi:10.1038/s43856-025-01111-2

9. Global Burden of Disease 2021 Diseases and Injuries Collaborators. Global incidence, prevalence, years lived with disability (YLDs), disability-adjusted life-years (DALYs), and healthy life expectancy (HALE) for 371 diseases and injuries in 204 countries and territories and 811 subnational locations, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2024;403(10440):2133–61. doi:10.1016/S0140-6736(24)00757-8

10. Garmany A, Terzic A. Global Healthspan-Lifespan Gaps Among 183 World Health Organization Member States. *JAMA Netw Open*. 2024;7(12):e2450241. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.50241

11. Mensah GA. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks, 1990-2022. *J Am Coll Cardiol*. 2023;82(25):2350–473. doi:10.1016/j.jacc.2023.11.007

12. Forouzanfar MH, *et al*. Global Burden of Hypertension and Systolic Blood Pressure of at Least 110 to 115 mm Hg, 1990-2015. *JAMA*. 2017;317(2):165–82. doi:10.1001/jama.2016.19043

13. Chong B, *et al*. Global burden of cardiovascular diseases: projections from 2025 to 2050. *Eur J Prev Cardiol*. 2025;32(11):1001–15. doi:10.1093/eurjpc/zwae281

14. Ettehad D, *et al*. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387(10022):957–67. doi:10.1016/S0140-6736(15)01225-8

15. Visseren FLJ, *et al*. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2021;42(34):3227–337. doi:10.1093/eurheartj/ehab484

16. Cook NR, *et al*. Long term effects of dietary sodium reduction on cardiovascular disease outcomes: observational follow-up of the trials of hypertension prevention (TOHP). *BMJ*. 2007;334(7599):885. doi:10.1136/bmj.39147.604896.55

17. He FJ, MacGregor GA. Effect of longer-term modest salt reduction on blood pressure. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD004937. doi:10.1002/14651858.CD004937

18. Nocon M, *et al*. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2008;15(3):239–46. doi:10.1097/HJR.0b013e3282f55e09

19. Sattelmair J, *et al*. Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*. 2011;124(7):789–95. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710

20. Garcia L, *et al*. Non-occupational physical activity and risk of cardiovascular disease, cancer and mortality outcomes: a dose-response meta-analysis of large prospective studies. *Br J Sports Med*. 2023;57(15):979–89. doi:10.1136/bjsports-2022-105669

21. Izquierdo M, *et al*. Global consensus on optimal exercise recommendations for enhancing healthy longevity in older adults (ICFSR). *J Nutr Health Aging*. 2025;29(1):100401. doi:10.1016/j.jnha.2024.100401

22. Taylor RM, *et al*. Diet quality and cardiovascular outcomes: A systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Nutrition & Dietetics*. 2024;81(1):35–50. doi:10.1111/1747-0080.12860

23. Estruch R, *et al*. Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *N Engl J Med*. 2018;378(25):e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389

24. Sebastian SA, *et al*. Long-term impact of mediterranean diet on cardiovascular disease prevention: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Curr Probl Cardiol*. 2024;49(5):102509. doi:10.1016/j.cpcardiol.2024.102509

25. Srour B, *et al*. Ultra-processed food intake and risk of cardiovascular disease: prospective cohort study (NutriNet-Santé). *BMJ*. 2019;365:l1451. doi:10.1136/bmj.l1451

26. Mendoza K, *et al*. Ultra-processed foods and cardiovascular disease: analysis of three large US prospective cohorts and a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Lancet Reg Health Am*. 2024;37:100859. doi:10.1016/j.lana.2024.100859

27. Valenti V, *et al*. A 15-year warranty period for asymptomatic individuals without coronary artery calcium: a prospective follow-up of 9,715 individuals. *J Am Coll Cardiol*. 2015;65(17):1851–60. doi:10.1016/j.jacc.2015.02.048

28. Ference BA, *et al*. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J*. 2017;38(32):2459–72. doi:10.1093/eurheartj/ehx144

29. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170 000 participants in 26 randomised trials. *Lancet*. 2010;376(9753):1670–81. doi:10.1016/S0140-6736(10)61350-5

30. Cappuccio FP, *et al*. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011;32(12):1484–92. doi:10.1093/eurheartj/ehr007

31. Stenholm S, *et al*. Sleep Duration and Sleep Disturbances as Predictors of Healthy and Chronic Disease-Free Life Expectancy Between Ages 50 and 75: A Pooled Analysis of Three Cohorts. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2019;74(2):204–10. doi:10.1093/gerona/gly016

32. Kwok CS, *et al*. Self-Reported Sleep Duration and Quality and Cardiovascular Disease and Mortality: A Dose-Response Meta-Analysis. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(15):e008552. doi:10.1161/JAHA.118.008552

33. Yin J, *et al*. Relationship of Sleep Duration With All-Cause Mortality and Cardiovascular Events: A Systematic Review and Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(9):e005947. doi:10.1161/JAHA.117.005947

34. Jha P, *et al*. 21st-century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *N Engl J Med*. 2013;368(4):341–50. doi:10.1056/NEJMsa1211128

35. Jha P, Peto R. Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. *N Engl J Med*. 2014 Jan 2;370(1):60–8. doi:10.1056/NEJMra1308383

36. Gan Y, *et al*. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC Psychiatry*. 2014;14:371. doi:10.1186/s12888-014-0371-z

37. Krittanawong C, *et al*. Association of Depression and Cardiovascular Disease. *Am J Med*. 2023;136(9):881–95. doi:10.1016/j.amjmed.2023.04.036

38. Wang F, *et al*. A systematic review and meta-analysis of 90 cohort studies of social isolation, loneliness and mortality. *Nat Hum Behav*. 2023;7(8):1307–19. doi:10.1038/s41562-023-01617-6

39. Gulliksson M, *et al*. Randomized controlled trial of cognitive behavioral therapy vs standard treatment to prevent recurrent cardiovascular events in patients with coronary heart disease: Secondary Prevention in Uppsala Primary Health Care project (SUPRIM). *Arch Intern Med*. 2011;171(2):134–40. doi:10.1001/archinternmed.2010.510

40. Wright AK, *et al*. Life Expectancy and Cause-Specific Mortality in Type 2 Diabetes: A Population-Based Cohort Study Quantifying Relationships in Ethnic Subgroups. *Diabetes Care*. 2016;40(3):338–45. doi:10.2337/dc16-1616

41. Mach F, *et al*. 2025 Focused Update of the 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J*. 2025;46(42):4359–78. doi:10.1093/eurheartj/ehaf190

42. Wing RR, *et al*. Benefits of modest weight loss in improving cardiovascular risk factors in overweight and obese individuals with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1481–6. doi:10.2337/dc10-2415

43. Chandran SR, *et al*. Continuous Glucose Monitoring Metrics in Asians Without Diabetes: Differentiating Prediabetes From Normoglycemia. *J Diabetes Technol Ther*. 2025 Oct 21:19322968251384682. doi: 10.1177/19322968251384682

44. Biddinger KJ, *et al*. Association of Habitual Alcohol Intake With Risk of Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open*. 2022;5(3):e223849. doi:10.1001/jamanetworkopen.2022.3849

45. Millwood IY, *et al*. Conventional and genetic evidence on alcohol and vascular disease aetiology: a prospective study of 500 000 men and women in China. *Lancet*. 2019;393(10183):1831–42. doi:10.1016/S0140-6736(18)31772-0

46. Cohen AJ, *et al*. Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. *Lancet*. 2017;389(10082):1907–18. doi:10.1016/S0140-6736(17)30505-6

47. Cholesterol Treatment Trialists Collaboration, Fulcher J, *et al*. Efficacy and safety of LDL-lowering therapy among men and women: meta-analysis of individual data from 174,000 participants in 27 randomised trials. *Lancet* 2015;385(9976):1397–405. doi:10.1016/S0140-6736(14)61368-4

48. Lincoff AM, *et al*. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Obesity without Diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221–32. doi:10.1056/NEJMoa2307563

49. Sattar N, *et al*. Cardiovascular, mortality, and kidney outcomes with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):653–62. doi:10.1016/S2213-8587(21)00203-5

50. Hosseinpour A, *et al*. Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Major Adverse Cardiovascular Events in Patients With and Without Diabetes: A Meta-Analysis of Randomized-Controlled Trials. *Clin Cardiol*. 2024;47(7):e24314. doi:10.1002/clc.24314

51. Jastreboff AM, *et al*. Tirzepatide Once Weekly for the Treatment of Obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205–16. doi:10.1056/NEJMoa2206038

52. Zinman B, *et al*. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117–28. doi:10.1056/NEJMoa1504720

53. McMurray JJV, *et al*. Dapagliflozin in Patients with Heart Failure and Reduced Ejection Fraction. *N Engl J Med*. 2019;381(21):1995–2008. doi:10.1056/NEJMoa1911303

54. Packer M, *et al*. Cardiovascular and Renal Outcomes with Empagliflozin in Heart Failure. *N Engl J Med*. 2020;383(15):1413–24. doi:10.1056/NEJMoa2022190

55. Zannad F, *et al*. SGLT2 inhibitors in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a meta-analysis of the EMPEROR-Reduced and DAPA-HF trials. *Lancet*. 2020;396(10254):819–29. doi:10.1016/S0140-6736(20)31824-9

56. The SPRINT Research Group. A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2103–16. doi:10.1056/NEJMoa1511939

57. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009;373(9678):1849–60. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1

58. McNeil JJ, *et al*. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *New Engl J Med*. 2018;379(16):1519–28. doi:10.1056/NEJMoa1803955

59. The ASCEND Study Collaborative Group l. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med*. 2018;379(16):1529–39. doi:10.1056/NEJMoa1804988

60. Gaziano JM, *et al*. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2018;392(10152):1036–46. doi:10.1016/S0140-6736(18)31924-X

61. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in-Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999;353(9169):2001–7. doi:10.1016/S0140-6736(99)04440-2

62. Sabatine MS, *et al*. Evolocumab and Clinical Outcomes in Patients with Cardiovascular Disease. *N Engl J Med*. 2017;376(18):1713–22. doi:10.1056/NEJMoa1615664

63. Cannon CP, *et al*. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2015;372(25):2387–97. doi:10.1056/NEJMoa1410489

64. Bhatt DL, *et al*. Cardiovascular Risk Reduction with Icosapent Ethyl for Hypertriglyceridemia. *N Engl J Med*. 2019;380(1):11–22. doi:10.1056/NEJMoa1812792

65. Nidorf SM, *et al*. Colchicine in Patients with Chronic Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;383(19):1838–47. doi:10.1056/NEJMoa2021372

66. Tardif JC, *et al*. Efficacy and Safety of Low-Dose Colchicine after Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2019;381(26):2497–505. doi:10.1056/NEJMoa1912388

67. Lam CSP, *et al*. Tirzepatide for reduction of morbidity and mortality in adults with obesity: rationale and design of the SURMOUNT-MMO trial. *Obesity*. 2025;33(9):1645–56. doi:10.1002/oby.24332

68. Libby P, Soehnlein O. Inflammation in atherosclerosis: Lessons and therapeutic implications. *Immunity* 2025;58(10):2383–401. doi:10.1016/j.immuni.2025.09.012

69. Zanoli L, *et al*. Vascular consequences of inflammation: a position statement from the ESH Working Group on Vascular Structure and Function and the ARTERY Society. *J Hypertens*. 2020;38(9):1682–98. doi:10.1097/HJH.0000000000002508

70. Kuro-O M. Phosphate as a pathogen of arteriosclerosis and aging. *J Atheroscler Thromb*. 2021;28(3):203–13. doi:10.5551/jat.RV17045

71. De Bruyne T, *et al*. Dietary Polyphenols Targeting Arterial Stiffness: Interplay of Contributing Mechanisms and Gut Microbiome-Related Metabolism. *Nutrients*. 2019;11(3):578. doi:10.3390/nu11030578

72. Natarajan N, *et al*. Microbial short chain fatty acid metabolites lower blood pressure via endothelial G protein-coupled receptor 41. *Physiol Genomics*. 2016;48(11):826–34. doi:10.1152/physiolgenomics.00089.2016

73. Hu C, *et al*. Cellular Senescence in Cardiovascular Diseases: A Systematic Review. *Aging Dis*. 2022;13(1):103–28. doi:10.14336/AD.2021.0927

74. López-Otín C, *et al*. Hallmarks of aging: An expanding universe. *Cell*. 2023 Jan;186(2):243–78. doi:10.1016/j.cell.2022.11.001

75. Srivatsa S, *et al*. Epigenetic Aging Clocks and Incident Cardiovascular Outcomes: Results From the MESA. *J Am Heart Assoc*. 2025;14(24):e044946. doi:10.1161/JAHA.125.044946

76. Picos A, *et al*. Vascular senescence and aging: mechanisms, clinical implications, and therapeutic prospects. *Biogerontology*. 2025;26(3):118. doi:10.1007/s10522-025-10256-5

77. Larson EB, *et al*. Exercise is associated with reduced risk for incident dementia among persons 65 years of age and older. *Ann Intern Med*. 2006;144(2):73–81. doi:10.7326/0003-4819-144-2-200601170-00004

78. Denfeld QE, *et al*. The prevalence of frailty in heart failure: A systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol*. 2017;236:283–9. doi:10.1016/j.ijcard.2017.01.153

79. Zhang Y, *et al*. Sarcopenia in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*. 2021;8(2):1007–17. doi:10.1002/ehf2.13255

80. Macnaughton LS, *et al*. The response of muscle protein synthesis following whole-body resistance exercise is greater following 40 g than 20 g of ingested whey protein. *Physiol Rep*. 2016;4(15):e12893. doi:10.14814/phy2.12893

81. Snijders T, *et al*. Muscle fibre capillarization is a critical factor in muscle fibre hypertrophy during resistance exercise training in older men. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2017;8(2):267–76. doi:10.1002/jcsm.12137

82. Fries JF. The theory and practice of active aging. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012;2012:420637. doi:10.1155/2012/420637

83. Sawyer BJ, *et al*. Effects of high-intensity interval training and moderate-intensity continuous training on endothelial function and cardiometabolic risk markers in obese adults. *J Appl Physiol (1985)*. 2016;121(1):279–88. doi:10.1152/japplphysiol.00024.2016

84. Belsky DW, *et al*. Change in the Rate of Biological Aging in Response to Caloric Restriction: CALERIE Biobank Analysis. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2017;73(1):4–10. doi:10.1093/gerona/glx096

85. Barzilai N, *et al*. Metformin as a Tool to Target Aging. *Cell Metab*. 2016;23(6):1060–5. doi:10.1016/j.cmet.2016.05.011

86. Katsuumi G, Minamino T. Dissecting out the unexpected effects of SGLT2 inhibitors on human aging. *J Clin Endocrinol Metab*. 2026;111(8):2154–2165. doi:10.1210/clinem/dgag207

87. Yesilyurt-Dirican ZE, *et al*. SGLT2 inhibitors as a novel senotherapeutic approach. *NPJ Aging*. 2025;11(1):35. doi:10.1038/s41514-025-00227-y

88. Justice JN, *et al*. Senolytics in idiopathic pulmonary fibrosis: Results from a first-in-human, open-label, pilot study. *EBioMedicine*. 2019;40:554–63. doi:10.1016/j.ebiom.2018.12.052

Farmakološko uravnavanje telesne mase in zdrava dolgoživost

»Poskusila sem pojesti knjigo o dieti.
Bila je boljšega okusa kot večina diet.«

Dolly Parton

Uvod

Zakaj je uravnavanje telesne mase pomembno za zdravo dolgoživost

Globalna razširjenost debelosti se je v zadnjih petdesetih letih izrazito povečala. Združena analiza 3663 študij, reprezentativnih za populacijo, je pokazala, da se je med letoma 1990 in 2022 starostno standardizirana razširjenost debelosti pri odraslih približno podvojila pri ženskah in potrojila pri moških, pri čemer je bilo ocenjeno, da je do leta 2022 z debelostjo živelo skoraj 880 milijonov odraslih.[1] Trendi vse od leta 1975 kažejo, da se je ta porast ohranjal skoraj pet desetletij.[1, 2] Vzroki so večplastni, vključujejo pa strukturne spremembe v telesni dejavnosti in prehrani. Narava dela je postala bistveno bolj sedeča: v Združenih državah Amerike (ZDA) se je delež delovnih mest, ki zahtevajo vsaj zmerno intenzivno telesno dejavnost, zmanjšal z 48 % leta 1960 na manj kot 20 % leta 2008.[3] V istem obdobju se je ocenjena dnevna poraba energije, povezana z delom, zmanjšala za približno 124 kcal pri ženskah in 140 kcal pri moških. V modelu energijskega ravnovesja se je ta upad tesno ujemal z opaženim povečanjem povprečne telesne mase med odraslimi v ZDA, starimi 40–50 let, kar kaže, da je zmanjšana telesna dejavnost pri delu morda znatno prispevala k povečanju telesne mase prebivalstva.[3]

Sodobno prehransko okolje vključuje široko dostopnost ultrapredelanih živil (UPF), ki so običajno energijsko gosta in hranilno revna. Večje uživanje ultrapredelanih živil je bilo v prospektivnih raziskavah povezano s povečanim tveganjem za čezmerno telesno maso in debelost: vse vključene kohortne raziskave, ki so te izide ocenjevale v sistematičnem pregledu iz leta 2023, so poročale o pozitivni povezavi.[4] Te ugotovitve se ujemajo s stališčem, da preprečevanje debelosti zahteva pristope, ki presegajo zgolj spremembo posameznikovega vedenja.

Omejevanje kalorij (CR) – trajno zmanjšanje energijskega vnosa brez podhranjenosti – zagotavlja vzporeden in relevanten sklop dokazov o energijskem primanjkljaju in dolgoživosti. Pri živalskih modelih CR dosledno podaljšuje življenjsko dobo in odloži pojav bolezni, povezanih s starostjo. Pri ljudeh strogi dokazi izhajajo iz študije CALERIE, multicentričnega randomiziranega kontroliranega preskušanja, v katerem je bilo 218 zdravih odraslih oseb brez debelosti (indeks telesne mase (ITM) 22–27,9 kg/m^2) za dve leti razporejenih v skupino s 25-odstotnim omejevanjem kalorij.[5] Udeleženci so dosegli približno 12-odstotno zmanjšanje vnosa, kar je v primerjavi s kontrolno skupino privedlo do pomembnega izboljšanja holesterola lipoproteinov majhne gostote (LDL), krvnega tlaka, C-reaktivnega proteina (CRP), občutljivosti na inzulin in ocene metaboličnega sindroma.[5] Ločena analiza kohorte CALERIE z uporabo bioloških ur staranja, ki temeljijo na metilaciji DNK, je pokazala, da je omejevanje kalorij upočasnilo hitrost biološkega staranja, kar kaže na učinke, pomembne za dolgoživost, ki presegajo zgolj označevalce kardiometaboličnega tveganja.[6] Epidemiološka opažanja na Okinavi, kjer je bil zgodovinsko majhen kalorični vnos povezan z izjemno dolgoživostjo in nizko obolevnostjo za kardiometaboličnimi boleznimi, se že dolgo navajajo kot podporni dokazi,[7, 8] čeprav so ti podatki opazovalni in nanje vplivajo sestava prehrane, genetika, telesna dejavnost ter socialno-ekonomski dejavniki. Predlagani mehanizmi vključujejo zmanjšan oksidativni stres, izboljšano hormonsko signalizacijo in okrepljene poti celičnega popravljanja.[9] Pri tem so pomembne naslednje omejitve: V študijo CALERIE so bili vključeni vitki udeleženci in posamezniki z blago čezmerno telesno maso, ne pa tisti z debelostjo; nobeno randomizirano preskušanje ni dokazalo zmanjšanja srčno-žilnih dogodkov ali umrljivosti pri CR kot primarnem posegu; dolgoročno vztrajanje pri ukrepu, ohranjanje puste telesne mase in prehranska ustreznost pa predstavljajo praktične izzive.[10] CR je zato pomembno konceptualno izhodišče v znanosti o dolgoživosti, vendar njegova klinična uporabnost pri farmakološkem uravnavanju telesne mase v populacijah z ugotovljeno debelostjo še ni dokazana.

Telesna masa je spremenljiv dejavnik tveganja za prezgodnjo smrt, razumevanje, kako jo učinkovito obvladovati, pa je ključno

za vsak z dokazi podprt pristop k podaljševanju zdrave človeške dolgoživosti. Dolgotrajno in namerno zmanjšanje telesne mase zmanjša tveganje za prezgodnji pojav bolezni srca in žilja (BSŽ), izboljša telesno zmogljivost in podaljša obdobje zdravega življenja.[11, 12]

Najdaljše spremljanje izidov zdravljenja za zmanjšanje telesne mase zajema raziskava Swedish Obese Subjects (SOS).[13] V tem nerandomiziranem, prospektivnem, kontroliranem preskušanju so 2010 odraslih Švedov z debelostjo, pri katerih je bila opravljena bariatrična operacija, primerjali z 2037 ujemajočimi se kontrolnimi osebami z debelostjo, ki so prejemale običajno oskrbo. Po 10 letih spremljanja se je v kohorti z bariatrično operacijo telesna masa trajno zmanjšala za 16 %, tveganje za razvoj sladkorne bolezni tipa 2 (T2D) je bilo manjše za 83 %, umrljivost zaradi srčno-žilnih bolezni za 53 %, tveganje za prvi večji neželeni srčno-žilni dogodek (MACE), kot je srčni infarkt ali možganska kap, pa za 33 %. Čeprav bariatrična operacija prinaša oboperacijska tveganja in je njena izvedba draga, morajo farmakološke terapije svojo vrednost dokazati prav v primerjavi s tem.

Napredek v farmakološkem zdravljenju, zlasti terapije na osnovi inkretinov v kombinaciji s strukturirano podporo pri spremembah življenjskega sloga, je preoblikoval meje dosegljivega.[14] To poglavje obravnava, kako lahko uravnavanje telesne mase s temi farmakološkimi orodji in ukrepi življenjskega sloga, ki jih podpirajo, zmanjša prezgodnjo umrljivost in izboljša zdravo dolgoživost ter pod katerimi pogoji so dokazi o koristih najmočnejši.

Vmesni izidi, kot sta telesna masa in krvni tlak, so uporabni kot kazalniki tveganja, vendar sami po sebi niso končni izidi.

V tem poglavju so v ospredju tri kategorije izidov. Izidi preživetja so klinično najpomembnejši in vključujejo umrljivost zaradi vseh vzrokov, srčno-žilno umrljivost in MACE. Za njihovo zanesljivo ugotavljanje so potrebna velika, dolgotrajna randomizirana preskušanja. Izidi glede obdobja zdravega življenja (telesna

zmogljivost, pričakovana življenjska doba brez invalidnosti in z zdravjem povezana kakovost življenja (HRQoL)) zajemajo razsežnosti, ki jih statistika preživetja ne pokaže. Vmesni izidi, kot sta telesna masa in krvni tlak, so uporabni kot kazalniki tveganja, vendar sami po sebi niso končni izidi.

Vsaka povezava med manjšo telesno maso in daljšim preživetjem ni odraz koristi zmanjšanja telesne mase: sliko zamegljujejo bolezen, krhkost in obratna vzročnost, razlikovanje med namernim in nenamernim zmanjšanjem pa je ključno za pravilno razumevanje dokazov. Sistematični pregled 15 kohortnih raziskav (178.644 udeležencev) je pokazal, da je bilo nenamerno zmanjšanje telesne mase povezano z 38-odstotnim povečanjem umrljivosti zaradi vseh vzrokov (relativno tveganje 1,38; 95-odstotni IZ 1,23–1,53).[15] Nasprotno pa je metaanaliza 54 randomiziranih preskušanj in 30.206 udeležencev[16] pokazala, da je namerno zmanjšanje telesne mase z dieto umrljivost zaradi vseh vzrokov zmanjšalo za 18 % (relativno tveganje 0,82; 95-odstotni IZ 0,71–0,95). To odpira vprašanje, ali lahko farmakološko povzročeno zmanjšanje telesne mase še poveča te koristi.

Biološki obrambni mehanizmi proti zmanjšanju telesne mase, vključno s povečano lakoto, počasnejšo presnovo in hormonsko kompenzacijo, otežujejo dolgoročno zmanjšanje telesne mase zgolj z dieto in telesno vadbo.

Farmakoterapije na osnovi inkretinov, zlasti agonisti receptorja za glukagonu podoben peptid-1 (GLP-1 RA) in dvojni agonisti GLP-1/od glukoze odvisnega inzulinotropnega polipeptida (GIP), pomenijo pomemben napredek pri zdravljenju čezmerne telesne mase in debelosti.[14] Dolgoročno zmanjšanje telesne mase zgolj z dieto in telesno vadbo otežujejo biološki obrambni mehanizmi proti izgubi telesne mase, vključno s povečano lakoto, počasnejšo presnovo in hormonsko kompenzacijo. Zdravila na osnovi inkretinov delujejo neposredno na te mehanizme in omogočajo zmanjšanje telesne mase, ki ga večina ljudi ne more doseči ali ohraniti zgolj s spremembo vedenja.[17]

Farmakoterapije na osnovi inkretinov: dokazi o zmanjšanju telesne mase in koristih, pomembnih za dolgoživost

V klinični uporabi ostaja več neinkretinskih zdravil (orlistat, naltrekson/bupropion in fentermin/topiramat), vendar povzročajo manjše povprečno zmanjšanje telesne mase kot terapije na osnovi inkretinov, nobeno pa nima trdne dokazne podlage za koristi glede srčno-žilnih izidov ali umrljivosti iz zaključenih randomiziranih preskušanj. Dokazi, ki povezujejo zmanjšanje telesne mase z izidi preživetja, zato skoraj v celoti izvirajo iz inkretinske farmakoterapije.[12]

Agonisti receptorjev za GLP-1

Agonista receptorjev za GLP-1 liraglutid in semaglutid sta bila sprva razvita kot zdravili za zniževanje ravni glukoze, vendar sta se zaradi učinka zmanjševanja telesne mase uveljavila kot primarni zdravili za debelost s sladkorno boleznijo ali brez nje.

Hujšanje: Agonisti receptorjev za GLP-1 omogočajo zmanjšanje telesne mase, ki bistveno presega tisto, kar je običajno mogoče doseči zgolj s spremembo življenjskega sloga. V programu SCALE je liraglutid 3,0 mg v 56 tednih povprečno telesno maso zmanjšal za približno 8 %, kar pa je približno trikrat več od zmanjšanja, opaženega pri placebu.[18] Semaglutid 2,4 mg, ocenjen v programu STEP, je dosegel še večje zmanjšanje, in sicer v razponu 15–16 %, kar se približuje spodnji meji izidov bariatrične kirurgije.[19, 20]

Srčno-žilni izidi in združeni dokazi iz kliničnih preskušanj: V preskušanju SELECT, v katero je bilo vključenih več kot 17.000 odraslih z ugotovljeno srčno-žilno boleznijo in čezmerno telesno maso ali debelostjo, vendar brez sladkorne bolezni tipa 2, je semaglutid v primerjavi s placebom v obdobju približno treh let pojavnost večjih neželenih srčno-žilnih dogodkov (MACE) zmanjšal za 20 %.[21] Sistematični pregled in metaanaliza 21 randomiziranih kontroliranih preskušanj, ki so vključevala

99.599 udeležencev, sta pokazala, da so agonisti receptorjev za GLP-1 zmanjšali umrljivost zaradi vseh vzrokov, srčno-žilno umrljivost in pojavnost MACE pri populacijah z velikim tveganjem.[22] Neželeni dogodki so bili pretežno povezani s prebavili in žolčnikom.[22]

V vseh preskušanjih je bilo večje zmanjšanje telesne mase povezano z večjim izboljšanjem telesne zmogljivosti po oceni bolnikov.

Kakovost življenja in telesno funkcioniranje: V preskušanjih STEP 1–4 so učinke semaglutida na telesno zmogljivost ocenili z validiranimi merili izidov, o katerih poročajo bolniki (PROM), kot potrditvenimi sekundarnimi opazovanimi dogodki. Semaglutid v odmerku 2,4 mg je v primerjavi s placebom izboljšal telesno zmogljivost po lastni oceni v preskušanjih STEP 1, 2 in 4, ne pa v STEP 3, v katerem sta obe skupini prejeli intenzivno vedenjsko terapijo. V preskušanjih STEP 1 in 2 je približno 40–52 % udeležencev, ki so prejemali semaglutid, doseglo pomembno izboljšanje telesne zmogljivosti v primerjavi z 28–30 % v skupini s placebom; primerljiva izboljšanja so bila opažena pri različnih merilih splošnega telesnega zdravja.[23]

V vseh preskušanjih je bilo večje zmanjšanje telesne mase povezano z večjimi izboljšanji telesne zmogljivosti, o kateri so poročali bolniki. V preskušanju STEP 4 z ukinitvijo zdravljenja so se ocene telesne zmogljivosti poslabšale pri udeležencih, ki so s semaglutida prešli na placebo, nadaljevanje zdravljenja pa je bilo povezano z nadaljnjim izboljšanjem. Te ugotovitve podpirajo povezavo med trajnim zdravljenjem s semaglutidom, zmanjšanjem telesne mase in izboljšano zaznano telesno zmogljivostjo; ne dokazujejo pa učinkov na objektivno izmerjeno telesno zmogljivost, moč ali dejavnost.

Izboljšanja pri semaglutidu niso bila omejena le na telesno funkcioniranje. S telesno maso povezana kakovost življenja (QoL), ki zajema področja telesnega počutja, samospoštovanja, spolnega življenja in stiske v javnosti, ter splošna z zdravjem povezana kakovost življenja (HRQoL) sta se številčno izboljšali pri večini meril v preskušanjih STEP.[23]

Udeleženci z večjimi izhodiščnimi telesnimi in psihosocialnimi omejitvami so praviloma pokazali večja izboljšanja, kar kaže, da imajo lahko tisti, ki so bili ob izhodišču najbolj obremenjeni, največ koristi.[23, 24]

Podatki o čustvenem počutju, ki so jih podali bolniki, so bili v preskušanjih manj dosledno zabeleženi. Kjer so to ocenjevali, sta semaglutid in tirzepatid v randomiziranih preskušanjih na splošno pokazala nevtralne do zmerno pozitivne učinke na kazalnike depresije in anksioznosti.[25] Vendar so podatki iz opazovalnih študij in farmakovigilance mešani – nekatere študije so pri uporabnikih agonistov receptorjev za GLP-1 poročale o signalih za depresijo, anksioznost in samomorilne misli, čeprav na te ugotovitve znatno vplivajo moteči dejavniki in ne morejo dokazati vzročnosti.[26] To področje zahteva nadaljnje usmerjene raziskave, kajti trenutni dokazi ne zadoščajo za trdne sklepe o učinkih na duševno zdravje.

Dvojni inkretinski agonisti

Tirzepatid je dvojni agonist receptorjev za GIP/GLP-1. V raziskavi SURMOUNT-1 (n = 2539; 72 tednov) je povprečno zmanjšanje telesne mase pri odmerkih tirzepatida 5 mg, 10 mg in 15 mg znašalo 15,0 %, 19,5 % oziroma 20,9 % v primerjavi s 3,1 % pri placebu.[27] V poznejši neposredni primerjavi pri odraslih z debelostjo brez sladkorne bolezni je tirzepatid po 72 tednih omogočil večje povprečno zmanjšanje telesne mase kot semaglutid.[28]

Dokazi o srčno-žilnih izidih ostajajo zunaj izbranih populacij z velikim tveganjem omejeni.

Tirzepatid je v raziskavi SURMOUNT-1 v primerjavi s placebom izboljšal več vnaprej opredeljenih meril z zdravjem povezane kakovosti življenja (HRQoL). Večje zmanjšanje telesne mase je bilo v *post hoc* analizah povezano z večjimi izboljšanji, čeprav to ne dokazuje, da so bile te koristi izključno posledica zmanjšanja telesne mase.[24]

Dokazi o srčno-žilnih izidih zunaj izbranih populacij z velikim tveganjem ostajajo omejeni. Pri odraslih z debelostjo in srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem je tirzepatid zmanjšal pojavnost sestavljenega izida srčno-žilne smrti ali poslabšanja srčnega popuščanja, predvsem zaradi manjšega števila dogodkov srčnega popuščanja.[29] Pri osebah s sladkorno boleznijo tipa 2 in ugotovljeno aterosklerotično srčno-žilno boleznijo glede večjih neželenih srčno-žilnih dogodkov ni bil slabši od dulaglutida, vendar tudi ne boljši.[30] V raziskavi SURMOUNT-4 je ukinitev zdravljenja povzročila znatno ponovno pridobitev telesne mase, nadaljevanje zdravljenja pa je ohranilo zmanjšanje telesne mase in vodilo v njeno nadaljnje zmanjševanje.[31]

Kaj podpirajo trenutni dokazi

Razpoložljivi dokazi so povzeti v tabeli 1. Pri zdravljenjih, ki temeljijo na GLP-1, visokokakovostne metaanalize potrjujejo zmanjšanje umrljivosti zaradi vseh vzrokov, srčno-žilne umrljivosti in pojavnosti večjih neželenih srčno-žilnih dogodkov (MACE) pri populacijah, proučevanih v preskušanjih.[22] Raziskava SELECT prinaša najjasnejše usmerjene dokaze za semaglutid pri odraslih s čezmerno telesno maso ali debelostjo, ugotovljeno srčno-žilno boleznijo, vendar brez sladkorne bolezni.[21]

Razpoložljiva preskušanja prekinitve zdravljenja kažejo, da ohranjanje zmanjšane telesne mase na splošno zahteva nadaljevanje zdravljenja tako s semaglutidom kot s tirzepatidom.

Pri tirzepatidu sta zanesljivo dokazana zmanjšanje telesne mase in izboljšanje kakovosti življenja, o čemer so poročali tudi bolniki. Dokazi o srčno-žilnih izidih so spodbudni pri izbranih populacijah z velikim tveganjem, vključno z osebami z debelostjo in srčnim popuščanjem z ohranjenim iztisnim deležem,[29] ter osebami s sladkorno boleznijo tipa 2 in ugotovljeno srčno-žilno boleznijo[30] – vendar podatki o obolevnosti in umrljivosti pri širši populaciji oseb z debelostjo, ki nimajo sladkorne bolezni, še niso na voljo.[32]

Preglednica 1. Ključni ukrepi za uravnavanje telesne mase in dokazi o izidih, pomembnih za dolgoživost.

INTERVENCIJA	KLJUČNA KORIST, POVEZANA Z DOLGOŽIVOSTJO	DOKAZI
Agonisti receptorjev za GLP-1	Semaglutid zmanjšuje pojavnost večjih neželenih srčno-žilnih dogodkov (MACE) pri odraslih s čezmerno telesno maso ali debelostjo in visokim tveganjem; združeni dokazi iz preskušanj kažejo na nižjo umrljivost in manjšo pojavnost srčno-žilnih dogodkov. Semaglutid izboljšuje tudi telesno zmogljivost po oceni bolnikov.	Visoko: srčno-žilni dogodki Srednje visoko: umrljivost
Tirzepatid	Zelo veliko zmanjšanje telesne mase in izboljšana kakovost življenja. Koristi za srčno-žilni sistem se kažejo pri izbranih populacijah z velikim tveganjem; rezultati glede širše obolevnosti in umrljivosti, povezane z debelostjo, pa še niso znani.	Visoko: zmanjšanje telesne mase in kakovost življenja Nastajajoči: srčno-žilni izidi
Neinkretinska zdravila	Neinkretinske farmakoterapije (orlistat, naltrekson-bupropion, fentermin-topiramat) po enem letu omogočajo zmerno do znatno zmanjšanje telesne mase v primerjavi s placebom.[33] Z zmanjšanjem telesne mase se pri tem razredu zdravil izboljšata s telesno maso povezana kakovost življenja in telesna zmogljivost, čeprav je dokazna podlaga bistveno skromnejša, velikosti učinkov pa manjše kot pri terapijah, ki temeljijo na inkretinih.[34, 35] Korist glede srčno-žilnih izidov in umrljivosti ni dokazana.	Zmerno: zmanjšanje telesne mase in kakovost življenja Ni dokazano: srčno-žilni izidi ali izidi glede umrljivosti
Intenzivna intervencija s spremembo življenjskega sloga	Pri odraslih s čezmerno telesno maso ali debelostjo in sladkorno boleznijo tipa 2 je intenzivna intervencija s spremembo življenjskega sloga Look AHEAD privedla do klinično pomembnega zmanjšanja telesne mase, izboljšanja z zdravjem povezane kakovosti življenja ter zmanjšanja depresivnih simptomov in mobilnosti.[36] Prav tako je zmanjšala invalidnost in podaljšala pričakovano življenjsko dobo brez invalidnosti, vendar ni zmanjšala pojavnosti srčno-žilnih dogodkov ali umrljivosti zaradi vseh vzrokov.[11, 36, 37]	Visoko: leta življenja brez invalidnosti in kakovost življenja Zmerno: zmanjšanje telesne mase
Telesna dejavnost in telesna pripravljenost	Boljša kardiorespiratorna zmogljivost je povezana z nižjo umrljivostjo; vadba za moč podpira mišično in telesno zmogljivost.	Visoko: funkcija Zmerno: povezava z umrljivostjo
Obvladovanje kardiometaboličnega tveganja	Zdravljenje zvišanega krvnega tlaka in motenj lipidov, kadar je indicirano, skupaj z opustitvijo kajenja prinaša dokazano korist za srčno-žilni sistem in dopolnjuje uravnavanje telesne mase.	Visoko

Ocene dokazov odražajo moč razpoložljivih dokazov iz randomiziranih preskušanj za izide, pomembne za dolgoživost. Pri farmakoloških učinkovinah so koristi odvisne od neprekinjenega zdravljenja in so najbolj zanesljivo dokazane pri odraslih s povečanim izhodiščnim kardiometaboličnim tveganjem; po prekinitvi zdravljenja se koristi običajno izničijo, učinki na končne klinične izide po prenehanju zdravljenja pa niso bili dokazani.

HRQoL, z zdravjem povezana kakovost življenja; MACE, večji neželeni srčno-žilni dogodki; QoL, kakovost življenja; RA, agonist receptorja; T2D, sladkorna bolezen tipa 2; GLP-1, glukagonu podobni peptid-1

Razpoložljiva preskušanja ukinitve zdravljenja kažejo, da ohranjanje zmanjšane telesne mase na splošno zahteva nadaljevanje zdravljenja tako s semaglutidom kot tudi s tirzepatidom. Dokazi o umrljivosti in pomembnih izidih bolezni so najmočnejši pri populacijah z ugotovljeno srčno-žilno boleznijo, sladkorno boleznijo, srčnim popuščanjem, kronično ledvično boleznijo (KLB) ali drugim povečanim kardiometaboličnim tveganjem; dokazi o zmanjšanju telesne mase in kakovosti življenja pa veljajo tudi za širše populacije oseb z debelostjo.

Varnost na prvem mestu

Pri uporabi sodobnih zdravil za doseganje ciljev glede izgube telesne mase je pomembno, da se zavedamo neželenih učinkov in se jim, kadar je mogoče, izognemo. Ker so bile številne od teh terapij uvedene šele pred kratkim, dolgoročna varnost po približno petih letih neprekinjenega zdravljenja preprosto ni znana, kar je treba upoštevati. Neželeni učinki na prebavila so daleč najpogostejši in lahko med povečevanjem odmerka prizadenejo približno polovico zdravljenih bolnikov. Zlasti bruhanje lahko povzroči dehidracijo in akutno okvaro ledvic. Bolezni žolčnika so ob uporabi teh zdravil pogostejše – delno zaradi hitrega zmanjšanja telesne mase. Akutni pankreatitis je redek in vzročna povezava ni bila dokazana, vendar je pri bolnikih, ki so ga že preboleli, potrebna previdnost.

V preskušanju SUSTAIN 6 s semaglutidom, ki se odmerja enkrat tedensko,[38] je bila pojavnost diabetične retinopatije pogostejša pri udeležencih z obstoječo retinopatijo, pri katerih se je vrednost glukoze hitro znižala. Evropska agencija za zdravila (EMA) je nearteritično anteriorno ishemično optično nevropatijo (NAION) prav tako navedla kot zelo redek neželeni učinek tega zdravljenja. Eden od učinkov terapij na osnovi GLP-1 na zmanjšanje telesne mase je upočasnjeno praznjenje želodca, kar podaljša občutek polnosti in sitosti. To lahko tudi poveča tveganje za aspiracijo želodčne vsebine med anestezijo in endoskopijo, medtem ko se ob sočasni uporabi teh zdravil z učinkovinami, ki znižujejo raven glukoze, na primer z inzulinom ali sulfonilsečnino, lahko pojavi hipoglikemija.

Dejavniki vpliva

Ni pričakovati, da bo farmakološko zmanjšanje telesne mase prineslo enake splošne koristi za zdravje vsem odraslim z debelostjo. Verjetna velikost ter razmerje med koristmi in tveganji se razlikujeta glede na izhodiščno tveganje, zaplete, povezane z debelostjo, odziv na zdravljenje, prenašanje zdravljenja in izvedljivost dolgotrajnega zdravljenja. Koristi so bile dokazane tudi pri obstruktivni apneji med spanjem, osteoartrozi kolena in steatohepatitisu, povezanem z metabolično disfunkcijo. Vse to so stanja, ki omejujejo zdravo staranje, zato koristi pri teh stanjih pomenijo dodatne koristi.

Stopnja zmanjšanja telesne mase: Klinično pomembni kardiometabolični učinki so bili na splošno povezani s trajnim zmanjšanjem telesne mase za vsaj 5–10 %, kar je prag, ki je bil dosledno dosežen v preskušanjih z inkretini.[23, 24] Poleg tega je večje zmanjšanje telesne mase povezano z večjim izboljšanjem telesne zmogljivosti po oceni bolnikov in kakovosti življenja. Vendar trenutni dokazi ne potrjujejo specifičnega praga zmanjšanja telesne mase ali neposredne povezave med obsegom zmanjšanja telesne mase in zmanjšanjem pojavnosti srčno-žilnih dogodkov.

Trajnost: Randomizirana preskušanja z ukinitvijo zdravljenja kažejo znaten ponovni porast telesne mase po prekinitvi zdravljenja s semaglutidom ali tirzepatidom. Prekinitev zdravljenja s semaglutidom je bila povezana tudi s poslabšanjem telesne zmogljivosti, o kateri so poročali bolniki, kardiometabolično izboljšanje pa se je po prenehanju zdravljenja delno izničilo.[19, 23, 39] Trenutni dokazi zato podpirajo dolgotrajno zdravljenje za ohranjanje zmanjšanja telesne mase in z njim povezanih koristi. Pomembni vidiki pri izvajanju so zato cenovna dostopnost, dostop in adherenca.

Pri posameznikih, ki lahko nadaljujejo zdravljenje, dokazi močno podpirajo nadaljevanje farmakoterapije za ohranjanje z zdravili doseženega zmanjšanja telesne mase. V preskušanju STEP 4 so udeleženci, ki so po 20-tedenskem uvajalnem obdobju nadaljevali zdravljenje s semaglutidom, dosegli nadaljnje zmanjšanje

telesne mase in ohranili skromno izboljšanje telesne zmogljivosti po lastni oceni, tisti, ki so bili premeščeni na placebo, pa so znova pridobili telesno maso, zato so se pri njih rezultati telesne zmogljivosti poslabšali.[39] Podoben vzorec po prekinitvi zdravljenja so opazili pri tirzepatidu v raziskavi SURMOUNT-4: udeleženci, ki so nadaljevali zdravljenje, so ohranili doseženo zmanjšanje telesne mase in dosegli še dodatno zmanjšanje, tisti, ki so bili premeščeni na placebo, pa so v znatni meri ponovno pridobili telesno maso.[31] Pri ljudeh, ki so dosegli zmanjšanje telesne mase, registri za uravnavanje telesne mase redno prepoznavajo večjo telesno dejavnost kot najdoslednejši pozitivni vedenjski korelat dolgoročnega ohranjanja zmanjšanja telesne mase.[40] Osebe, ki uspešno ohranjajo zmanjšano telesno maso, pogosto poročajo tudi o kombinaciji prehranskih strategij, rednega samonadzora in drugih samoregulacijskih praks namesto o enem samem splošno učinkovitem pristopu.[40] Te ugotovitve potrjujejo potrebo po stalni, individualno prilagojeni podpori pri ohranjanju telesne mase.

Kdo ima največ koristi: Dokazi o koristih za srčno-žilni sistem so najmočnejši pri odraslih z velikim izhodiščnim kardiometaboličnim tveganjem, kot ga ponazarja populacija raziskave SELECT (≥ 45 let, ugotovljena srčno-žilna bolezen, ITM ≥ 27). Pri ženskah se na splošno telesna masa zmanjša bolj kot pri moških, azijske populacije pa razvijejo kardiometabolične bolezni pri nižjem ITM in so bile v večini preskušanj premalo zastopane. Ali se primerljiva korist kaže tudi pri mlajših odraslih ali pri populacijah za primarno preventivo, še ni ugotovljeno.

Pusta telesna masa, krhkost in starejši odrasli: Zmanjšanje telesne mase pri zdravljenju z inkretinskimi terapijami vključuje zmanjšanje puste telesne mase in tudi maščobne.[18] To je še posebej skrb vzbujajoče pri starejših odraslih in ljudeh z majhno mišično maso ali krhkostjo, čeprav so neposredni dokazi, da ta zdravila povečujejo tveganje za padce, krhkost ali izgubo samostojnosti, še vedno omejeni. Odrasli, stari 75 let in več, ter krhki bolniki so bili v kliničnih preskušanjih terapij za zmanjšanje telesne mase slabo zastopani, ti bolj omejeni dokazi pa poudarjajo potrebo po previdnosti pri teh posameznikih, na kar smo v tem poglavju že opozorili.

Pri starejših odraslih, pri katerih se izvaja farmakološko uravnavanje telesne mase, morajo načrti zdravljenja vključevati vadbo za moč, ustrezno prehrano ter spremljanje mišične moči in telesne zmogljivosti.[41, 42] Pri krhkih odraslih ali tistih s tveganjem za sarkopenijo ali podhranjenost je treba verjetne koristi zmanjšanja telesne mase oceniti glede na tveganja za nadaljnjo izgubo mišične mase in funkcionalne rezerve.[41] Ugotovitve iz opazovalnih raziskav, da je večja telesna masa pri nekaterih starejših populacijah lahko povezana z boljšim preživetjem, niso dokaz, da čezmerna telesna masa deluje zaščitno, vendar podpirajo previdnejši, individualizirani pristop.[43]

Dostop in adherenca: Neželeni učinki na prebavila, stroški in obremenitev zaradi zdravljenja lahko omejujejo dolgotrajno uporabo terapij z inkretini. V preskušanjih STEP 1–3 je 4,3 % udeležencev, ki so prejemali semaglutid, trajno prekinilo zdravljenje zaradi neželenih učinkov na prebavila, ki so bili običajno blagi do zmerni in so se najpogosteje pojavili med stopnjevanjem odmerka.[44]

Vztrajanje pri zdravljenju v vsakdanji klinični praksi je verjetno manjše kot v kliničnih preskušanjih, saj na nadaljevanje zdravljenja vplivajo tudi cenovna dostopnost, dostop do zdravila, preskrba in klinična podpora. Zato se ne sme domnevati, da se učinkovitost iz preskušanj neposredno odrazi kot korist na ravni populacije.

Največje koristi za dolgoživost bodo verjetno izhajale iz obravnave celotne slike kardiometaboličnega tveganja, ne zgolj iz zmanjšanja telesne mase.

Uravnavanje telesne mase v okviru širše optimizacije dejavnikov tveganja: Uravnavanje telesne mase je najučinkovitejše, kadar je del širšega pristopa k zdravju srca in žilja, in ga ne sme nadomestiti. Nadzor krvnega tlaka, uravnavanje lipidov, opustitev kajenja in telesna dejavnost vsak zase zmanjšujejo srčno-žilno tveganje z mehanizmi, ki jih zmanjšanje telesne mase ne posnema v celoti, dokazi za vsakega od teh ukrepov pa so neodvisni in dobro utemeljeni.[45] Agonisti receptorjev za

GLP-1 sicer prinašajo skromne dodatne koristi za krvni tlak in lipidni profil, kar je dejanska prednost, vendar zaradi tega niso nadomestilo za usmerjeno zdravljenje, kadar je to indicirano.[46] Največji prispevek k daljši življenjski dobi bo verjetno prinesla obravnava celotne slike kardiometaboličnega tveganja, ne zgolj zmanjšanje telesne mase.

Kaj je v pripravi?

Farmacevtski razvojni programi za zdravila za zmanjšanje telesne mase in proti debelosti na osnovi GLP-1 ter druga nova zdravila vključujejo številne kandidate (slika 1). Poleg teh kandidatov, ki so trenutno v preskušanjih 3. faze ali so v regulativnem postopku že v poznejših fazah, je v 2. fazi razvoja več zdravil v preskušanju, ki veljajo za potencialno dopolnilno zdravljenje z lastnostjo ohranjanja mišične mase. Mednje spadajo embosom, trevogrumab in bimagrumab.

Zdravilo (sponzor)	***Mehanizem***	**Odobreno**	**Vloženo/ v pregledu**	**3. faza**
***Učinkovine* proti debelosti/za hujšanje**				
Orforglipron Eli Lilly	Peroralni nepeptidni agonist receptorja za GLP-1	●		
CagriSema Novo Nordisk	Semaglutid + kagrilintid (agonist receptorja za GLP-1 + analog amilina)		●	
Retatrutid Eli Lilly	Trojni agonist GLP-1/GIP/glukagona			●
Amikretin (zenagamtid) Novo Nordisk	Enomolekulski agonist receptorjev za GLP-1 in amilin			●
Maridebart kafraglutid (MariTide) Amgen	Dolgodelujoči protitelesno-peptidni konjugat z antagonističnim delovanjem na receptor za GIP in z agonističnim delovanjem na receptor za GLP-1			●
Survodutid Boehringer Ingelheim / Zealand Pharma	Dvojni agonist glukagona/GLP-1			●

Javno objavljeno stanje, oktober 2026

Okrajšave: GLP-1, glukagonu podoben peptid-1; GIP, od glukoze odvisni inzulinotropni polipeptid; RA, agonist receptorja.

Slika 1. Trenutni razvojni portfelj zdravil proti debelosti naslednje generacije.

Ukrepi na področju življenjskega sloga

Za zdravo dolgoživost so ukrepi na področju življenjskega sloga dragoceni ne le za zmanjšanje telesne mase, temveč tudi za gibljivost, vsakodnevno delovanje, razpoloženje in z zdravjem povezano kakovost življenja (HRQoL).

Telesna dejavnost, kakovost prehrane in vedenjska podpora lahko izboljšajo te izide, osredotočene na bolnika, tudi kadar je zmanjšanje telesne mase skromno.

Dokazna podlaga za življenjski slog: Preskušanje Look AHEAD zagotavlja ključne dolgoročne randomizirane dokaze pri odraslih s sladkorno boleznijo tipa 2 ter čezmerno telesno maso ali debelostjo. Intervencija je združevala omejitev vnosa kalorij in cilj vsaj 175 minut telesne dejavnosti na teden v primerjavi s podporo in izobraževanjem o sladkorni bolezni.[11]

Zmanjšala je telesno oviranost in od 60. leta starosti dodala približno 0,9 leta brez oviranosti, ne da bi podaljšala skupno pričakovano življenjsko dobo.[11] Čeprav ni pomembno zmanjšala pojavnosti primarnega srčno-žilnega dogodka ali umrljivosti zaradi vseh vzrokov, je povečala število let življenja brez oviranosti in v osmih letih ohranila telesno zmogljivost.[11] Te ugotovitve kažejo, da lahko intervencija v življenjski slog prinese pomembno izboljšanje zdravja in zmogljivosti v vsakdanjem življenju, tudi kadar koristi glede umrljivosti niso dokazane.

Telesna dejavnost, vadba za moč in prehrana: Telesna dejavnost in kardiorespiratorna zmogljivost pomagata ohranjati telesno zmogljivost in zmanjševati srčno-žilno tveganje, tudi kadar je zmanjšanje telesne mase skromno.[47] Vadba je tudi ukrep za izboljšanje kakovosti življenja: v 24-tedenskem randomiziranem preskušanju pri odraslih s hudo debelostjo je aerobna vadba izboljšala splošno zdravje, vitalnost, socialno delovanje, s telesno maso povezano telesno zmogljivost, samospoštovanje in zaznano telesno vzdržljivost ter zmanjšala utrujenost in bolečine v hrbtu ne glede na intenzivnost vadbe.[48]

Ker zmanjševanje telesne mase, ki temelji na inkretinih, zmanjšuje tako pusto kot maščobno maso, je treba zdravljenje združiti s strategijami, ki ohranjajo mišično maso in zmogljivost, in sicer z vadbo za moč vsaj dvakrat tedensko ter z ustreznim vnosom beljakovin in spremljanjem telesne zmogljivosti.[49] Predvsem povečana uporaba terapij na osnovi GLP-1 spodbuja razpoložljivost živil, obogatenih z beljakovinami, ki vsebujejo

manj maščob in ogljikovih hidratov kot običajna primerljiva živila, bogata z beljakovinami. Te strategije so namenjene ne le podpori pri vzdrževanju telesne mase, temveč tudi ohranjanju mobilnosti, samostojnosti in zmožnosti za vsakdanje življenje. Redna telesna dejavnost je povezana tudi z izboljšanjem z zdravjem povezane kakovosti življenja (HRQoL) in psihološkega počutja neodvisno od njenih učinkov na telesno maso.

Pokazalo se je tudi, da uporaba naprav za neprekinjeno spremljanje glukoze (CGM) podpira vedenjske spremembe med zmanjševanjem telesne mase pri osebah brez sladkorne bolezni.

Vedenjska podpora in dolgotrajno vztrajanje: Vedenjska podpora je pomembna za ohranjanje sprememb v prehrani in telesni dejavnosti tako, da so združljive z vsakodnevnim življenjem, energijo, družbenim udejstvovanjem in dobrim počutjem. V ključnih preskušanjih inkretinov je bila farmakoterapija izvedena skupaj s prehranskim svetovanjem, cilji telesne dejavnosti in samospremljanjem, zato teh rezultatov ne smemo razlagati kot učinke samega zdravila.[19] Praktični model je trajna farmakoterapija, kadar je indicirana, podprta s prehrano, telesno dejavnostjo in vedenjskimi sistemi, ki dajejo prednost tako rezultatom, povezanim s telesno maso, kot kakovosti življenja. Pokazalo se je tudi, da uporaba naprav za neprekinjeno spremljanje glukoze (CGM) podpira vedenjske spremembe med zmanjševanjem telesne mase pri osebah brez sladkorne bolezni.[50] Ker uporabnikom pomaga razumeti njihove presnovne odzive na hrano in telesno dejavnost, podpira sprejemanje zdravih odločitev, usklajenih z njihovimi cilji glede zmanjšanja telesne mase.

Vrzeli v dokazih in pomembna opozorila

Med učinkovinami ni neposrednih primerjalnih preskušanj izidov: Ne moremo dobro napovedati, kdo se bo odzval na eno ali drugo zdravljenje, pri približno enem od desetih posameznikov pa se telesna masa zmanjša za manj kot 5 % telesne mase. Pri bolnikih s sladkorno boleznijo je zmanjšanje telesne mase običajno manjše.

Podatki o dolgoročnih izidih preživetja so še vedno omejeni: Ni znano, ali koristi teh terapij za zmanjševanje telesne mase ostanejo tudi po prenehanju zdravljenja, posledice večkratnega ponovnega pridobivanja telesne mase pa niso dobro razumljene. Trenutni dokazi jasneje podpirajo zmanjšanje pojavnosti srčno-žilnih dogodkov kot splošno korist glede preživetja. Raziskava SELECT je v obdobju 3,3 leta pokazala manj večjih srčno-žilnih dogodkov in nižjo umrljivost zaradi vseh vzrokov ob zdravljenju s semaglutidom, vendar zmanjšanje same srčno-žilne umrljivosti ni bilo statistično potrjeno.[21,51] Cochranovi pregledi semaglutida in tirzepatida so pokazali ugodne, vendar nenatančne ocene umrljivosti.[52,53] Opozoriti je treba tudi, da je vztrajanje pri zdravljenju v vsakdanji klinični praksi precej manjše kot v kliničnih preskušanjih, saj velik delež ljudi zdravljenje prekine v prvem letu, med drugim zaradi stroškov in dobave ter neželenih učinkov.

Končni izidi v zvezi z obdobjem zdravega življenja se merijo nedosledno: V farmakoloških preskušanjih zdravljenja debelosti sta bili telesna zmogljivost in kakovost življenja večinoma ocenjevani z različnimi merili izidov, o katerih poročajo bolniki (PROM), vključno s SF-36v2 in različico vprašalnika za klinična preskušanja Impact of Weight on Quality of Life -Lite (IWQOL-Lite-CT), kar omejuje neposredno primerjavo med raziskavami.[23,27] Podatkov o objektivno izmerjeni moči, mobilnosti, padcih ali neodvisnosti je malo, v preskušanjih farmakološkega uravnavanja telesne mase pa ni bil sprejet noben validiran sestavljeni opazovani dogodek zdrave življenjske dobe. Širše gledano zdrava življenjska doba nima splošno sprejete opredelitve ali standardne operacionalizacije; objavljeni pristopi na različne načine vključujejo pojav kroničnih bolezni, invalidnost, omejitve zmogljivosti in, redkeje, kakovost življenja.[54]

V okviru nedavnih mednarodnih pobud za doseganje soglasja so bili razviti standardizirani izidi, o katerih poročajo bolniki (PRO), in nabori izidov, osredotočenih na bolnika, za zdravljenje debelosti, ki zajemajo telesno zdravje, psihosocialno počutje, zdravstveno vedenje, telesno zmogljivost in neželene dogodke.[54, 55] Njihova uporaba v prihodnjih preskušanjih bi lahko izboljšala doslednost in primerljivost za bolnike pomembnih izidov med raziskavami, čeprav ti nabori ne predstavljajo sestavljenega opazovanega dogodka zdrave življenjske dobe. Pomembno dolgoročnejše vprašanje ostaja, ali farmakološko spodbujeno zmanjšanje telesne mase, začeto v srednjih letih, zagotavlja trajno zaščito pred invalidnostjo in multimorbidnostjo v višji starosti.

Še vedno ostaja pomembno dolgoročno vprašanje, ali farmakološko spodbujeno zmanjšanje telesne mase, začeto v srednjih letih, zagotavlja trajno zaščito pred invalidnostjo in multimorbidnostjo v višji starosti.

Dokazi pri starejših, krhkih in multimorbidnih populacijah so omejeni: Dokazi za farmakoterapijo debelosti so omejeni pri odraslih, starejših od 75 let, osebah s krhkostjo in ljudeh z zapleteno multimorbidnostjo, ki so bili v preskušanjih slabo zastopani.[41] Ključno neodgovorjeno vprašanje je, ali z zdravili povzročeno zmanjšanje telesne mase pri teh skupinah prinaša dejansko funkcijsko korist: Zdravljenje na osnovi GLP-1 zmanjšuje tako pusto telesno maso kot maščobno maso, starejši odrasli pa imajo omejeno fiziološko rezervo in so dovzetni za sarkopenijo.

Ustrezna vnos beljakovin in vadba za moč podpirata zmogljivost mišic v poznejšem življenjskem obdobju,[42] vendar so potrebna usmerjena preskušanja, da bi ugotovili, ali te strategije med farmakološkim zmanjševanjem telesne mase ohranjajo mišice in samostojnost. Prihodnje študije bi morale v ospredje postaviti krhkost, mišično maso in moč, mobilnost, padce, invalidnost, prenašanje zdravljenja in prekinitev zdravljenja – ne le zmanjšanja telesne mase.[41, 42]

Zaključek

Čezmerna telesna masa je pomemben spremenljivi dejavnik, ki prispeva k prezgodnjim srčno-žilnim boleznim, invalidnosti in zmanjšani kakovosti življenja. Dokazi iz randomiziranih preskušanj kažejo, da lahko namerno in trajno zmanjšanje telesne mase pri odraslih z debelostjo zmanjša umrljivost zaradi vseh vzrokov, zmanjša pojavnost srčno-žilnih dogodkov in poveča število let zdrave telesne zmogljivosti. Zdravljenje na osnovi inkretinov (agonisti receptorjev GLP-1 in dvojni agonisti GLP-1/GIP) je spremenilo meje farmakološko dosegljivega, saj omogoča zmanjšanje telesne mase v obsegu, ki je bil prej mogoč le z bariatrično kirurgijo.

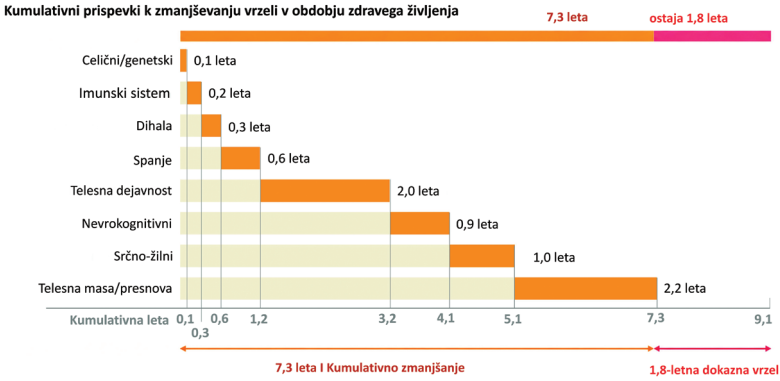
Semaglutid je dokazano zmanjšal pojavnost srčno-žilnih dogodkov pri odraslih s čezmerno telesno maso ali debelostjo in ugotovljeno srčno-žilno boleznijo, širši dokazi iz preskušanj terapij na osnovi GLP-1 pa podpirajo zmanjšanje MACE in umrljivosti v proučevanih populacijah. Tirzepatid omogoča v povprečju večje zmanjšanje telesne mase kot semaglutid, vendar dokončni dokazi o obolevnosti in umrljivosti pri širši populaciji oseb z debelostjo brez sladkorne bolezni še niso na voljo.

Za posameznike in zdravnike, ki si prizadevajo za čim daljše in čim bolj zdravo življenje, dokazi kažejo na štiri medsebojno odvisne dejavnike. Temeljnega pomena je trajno namerno zmanjšanje telesne mase, kar pomeni dolgoročno ohranjanje klinično pomembno zmanjšane telesne mase in ne enkratnega ukrepa, saj se tu obravnavane koristi ob prekinitvi zdravljenja izničijo. Kadar to podpira razmerje med koristjo in tveganjem, je farmakoterapija na osnovi inkretinov z dokazi najbolj podprto orodje za doseganje in vzdrževanje tega zmanjšanja, pri čemer je najmočneje utemeljena pri odraslih z že ugotovljenim srčno-žilnim tveganjem. Telesna dejavnost in zadosten vnos beljakovin s prehrano nista neobvezna dodatka, temveč nujni varovali, ki ohranjata mišično maso in telesno zmogljivost, ki ju lahko zgolj zmanjševanje telesne mase okrni. Vedenjska podpora omogoča vzdržnost vseh treh ukrepov, saj ne farmakoterapija ne sprememba življenjskega sloga ne prineseta trajnih koristi brez

infrastrukture, ki omogoča njuno ohranjanje. Skupaj te komponente obravnavajo ne le telesno maso, temveč tudi srčno-žilne vidike, vidike telesne zmogljivosti in kakovosti življenja, ki jih zdrava dolgoživost dejansko zahteva.



Barometer obdobja zdravega življenja



Seznam referenc

1. Phelps NH, *et al*. Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2024;403(10431):1027–50. doi:10.1016/S0140-6736(23)02750-2

2. Abarca-Gómez L, *et al*. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627–42. doi:10.1016/S0140-6736(17)32129-3

3. Church TS, *et al*. Trends over 5 decades in U.S. occupation-related physical activity and their associations with obesity. *PLoS One*. 2011;6(5):e19657. doi:10.1371/journal.pone.0019657

4. Mambrini SP, *et al*. Ultra-processed food consumption and incidence of obesity and cardiometabolic risk factors in adults: A systematic review of prospective studies. *Nutrients*. 2023;15(11):2583. doi:10.3390/nu15112583

5. Kraus WE, *et al*. 2 years of calorie restriction and cardiometabolic risk (CALERIE): exploratory outcomes of a multicentre, phase 2, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019;7(9):673–83. doi:10.1016/S2213-8587(19)30151-2

6. Waziry R, *et al*. Effect of long-term caloric restriction on DNA methylation measures of biological aging in healthy adults from the CALERIE trial. *Nat Aging*. 2023;3(3):248-257. doi:10.1038/s43587-022-00357-y

7. Willcox BJ, *et al*. Caloric restriction, caloric restriction mimetics, and healthy aging in Okinawa: Controversies and clinical implications. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014;17(1):51-8. doi:10.1097/MCO.0000000000000019

8. Willcox BJ, *et al*. Caloric restriction, energy balance and healthy aging in Okinawans and Americans: biomarker differences in septuagenarians. *Okinawan J Am Stud*. 2007;(4):60–72.

9. Most J, *et al*. Calorie restriction in humans: An update. *Ageing Res Rev*. 2017 Oct;39:36–45. doi:10.1016/j.arr.2016.08.005

10. Greenhill C. The complex effects of dietary restriction on longevity and health. *Nat Rev Endocrinol*. 2024;20(12):697. doi:10.1038/s41574-024-01051-2

11. Gregg EW, *et al*. Impact of intensive lifestyle intervention on disability-free life expectancy: The Look AHEAD study. *Diabetes Care*. 2018;41(5):1040–8. doi:10.2337/dc17-2110

12. Gilbert O, *et al*. 2025 Concise Clinical Guidance: An ACC Expert Consensus Statement on Medical Weight Management for Optimization of Cardiovascular Health. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(7):536–55. doi:10.1016/j.jacc.2025.05.024

13. Sjöström L. *et al*. Bariatric Surgery and Long-term Cardiovascular Events. *JAMA*. 2012; 307:56–65. doi:10.1001/jama.2011.1914

14. Petersen J, *et al*. The evolving landscape of obesity pharmacotherapy. Nature Reviews Drug Discovery. *Nat Rev Drug Discov*. 2026:(8):619–647. doi:10.1038/s41573-026-01427-1

15. De Stefani F do C, *et al*. Observational evidence for unintentional weight loss in all-cause mortality and major cardiovascular events: A systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2018;8(1):15447. doi:10.1038/s41598-018-33563-z

16. Ma C, *et al*. Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2017;359:j4849. doi:10.1136/bmj.j4849

17. Moiz A, *et al*. Mechanisms of GLP-1 Receptor Agonist-Induced Weight Loss: A Review of Central and Peripheral Pathways in Appetite and Energy Regulation. *Am J Med*. 2025;138(6):934–40. doi:10.1016/j.amjmed.2025.01.021

18. Pi-Sunyer X, *et al*. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med*. 2015;373(1):11–22. doi:10.1056/nejmoa1411892

19. Wilding JPH, *et al*. Once-weekly semaglutide in adults with overweight or obesity. *N Engl J Med*. 2021;384:989–1002. doi:10.1056/nejmoa2032183

20. Wadden TA, *et al*. Effect of subcutaneous semaglutide vs placebo as an adjunct to intensive behavioral therapy on body weight in adults with overweight or obesity: The STEP 3 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1403–13. doi:10.1001/jama.2021.1831

21. Lincoff AM, *et al*. Semaglutide and cardiovascular outcomes in obesity without diabetes. *N Engl J Med*. 2023;389(24):2221–32. doi:10.1056/nejmoa2307563

22. Galli M, *et al*. Cardiovascular effects and tolerability of GLP-1 receptor agonists: A systematic review and meta-analysis of 99,599 patients. *J Am Coll Cardiol*. 2025;86(20):1805–19. doi:10.1016/j.jacc.2025.08.027

23. Rubino D, *et al*. Effect of semaglutide 2.4 mg on physical functioning and weight- and health-related quality of life in adults with overweight or obesity: Patient-reported outcomes from the STEP 1–4 trials. *Diabetes Obes Metab*. 2024;26(7):2945–55. doi:10.1111/dom.15620

24. Gudzune KA, *et al*. Association between weight reduction achieved with tirzepatide and quality of life in adults with obesity: Results from the SURMOUNT-1 study. *Diabetes Obes Metab*. 2025;27(2):539–50. doi:10.1111/dom.16046

25. Meshkat S, *et al*. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 agonists for psychiatric symptoms: A systematic review. *Brain Behav*. 2025;15(7):e70661. doi:10.1002/brb3.70661

26. Kornelius E, *et al*. The risk of depression, anxiety, and suicidal behavior in patients with obesity on glucagon like peptide-1 receptor agonist therapy. *Sci Rep*. 2024;14(1):24433. doi:10.1038/s41598-024-75965-2

27. Jastreboff AM, *et al*. Tirzepatide once weekly for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2022;387(3):205–16. doi:10.1056/nejmoa2206038

28. Aronne LJ, *et al*. Tirzepatide as compared with semaglutide for the treatment of obesity. *N Engl J Med*. 2025;393(1):26–36. doi:10.1056/NEJMoa2416394

29. Packer M, *et al*. Tirzepatide for heart failure with preserved ejection fraction and obesity. *N Engl J Med*. 2025;392(5):427–37. doi:10.1056/NEJMoa2410027

30. Nicholls SJ, *et al*. Cardiovascular outcomes with tirzepatide versus dulaglutide in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2025;393(24):2409–20. doi:10.1056/NEJMoa2505928

31. Aronne LJ, *et al*. Continued treatment with tirzepatide for maintenance of weight reduction in adults with obesity. *JAMA*. 2024;331(1):38-48. doi:10.1001/jama.2023.24945

32. Lam CSP, *et al*. Tirzepatide for reduction of morbidity and mortality in adults with obesity: rationale and design of the SURMOUNT-MMO trial. *Obesity*. 2025;33(9):1645–56. doi:10.1002/oby.24332

33. Khera R, *et al*. Association of pharmacological treatments for obesity with weight loss and adverse events. *JAMA*. 2016;315(22):2424–34. doi:10.1001/jama.2016.7602

34. Kolotkin RL, *et al*. Health-related quality of life in two randomized controlled trials of phentermine/topiramate for obesity: What mediates improvement? *Qual Life Res*. 2016;25(5):1237–44. doi:10.1007/s11136-015-1153-x

35. Halseth A, *et al*. Quality of life, binge eating and sexual function in participants treated for obesity with sustained release naltrexone/bupropion. *Obes Sci Pract*. 2018;4(2):141–52. doi:10.1002/osp4.156

36. Look AHEAD Research Group. Cardiovascular Effects of Intensive Lifestyle Intervention in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2013;369(2):145–54. doi:10.1056/NEJMoa1212914

37. Look AHEAD Research Group. Effects of intensive lifestyle intervention on all-cause mortality in older adults with type 2 diabetes and overweight/obesity: Results from the Look AHEAD study. *Diabetes Care*. 2022;45(5):1252–9. doi:10.2337/dc21-1805

38. Marso SP, *et al*. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2016;375:1834–1844. doi:10.1056/NEJMoa1607141

39. Domenica Rubino, *et al*. Effect of continued weekly subcutaneous semaglutide vs placebo on weight loss maintenance in adults with overweight or obesity: The STEP 4 randomized clinical trial. *JAMA*. 2021;325(14):1414–25.

40. Paixão C, *et al*. Successful weight loss maintenance: A systematic review of weight control registries. *Obes Rev*. 2020;21(5):e13003. doi:10.1111/obr.13003

41. Henney AE, *et al*. Obesity pharmacotherapy in older adults: a narrative review of evidence. *Int J Obes*. 2025;49(3):369–80. doi:10.1038/s41366-024-01529-z

42. Deutz NEP, *et al*. Protein intake and exercise for optimal muscle function with aging: Recommendations from the ESPEN Expert Group. *Clin Nutr*. 2014;33(6):929–36. doi:10.1016/j.clnu.2014.04.007

43. Banack HR, *et al*. The 'obesity paradox' may not be a paradox at all. *Int J Obes*. 2017;41(8):1162–3. doi:10.1038/ijo.2017.99

44. Wharton S, *et al*. Gastrointestinal tolerability of once-weekly semaglutide 2.4 mg in adults with overweight or obesity, and the relationship between gastrointestinal adverse events and weight loss. *Diabetes Obes Metab*. 2022;24(1):94–105. doi:10.1111/dom.14551

45. Heart Foundation. Guideline for assessing and managing CVD risk and Australian CVD risk calculator. https://www.heartfoundation.org.au/for-professionals/guideline-for-managing-cvd

46. Wong HJ, *et al*. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on blood pressure in overweight or obese patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens*. 2025;43(2):290–300. doi:10.1097/HJH.0000000000003903

47. Lang JJ, *et al*. Cardiorespiratory fitness is a strong and consistent predictor of morbidity and mortality among adults: an overview of meta-analyses representing over 20.9 million observations from 199 unique cohort studies. *Br J Sports Med*. 2024;58(10):556–66. doi:10.1136/bjsports-2023-107849

48. Berge J, *et al*. Effect of aerobic exercise intensity on health-related quality of life in severe obesity: a randomized controlled trial. *Health Qual Life Outcomes*. 2022;20(1):34. doi:10.1186/s12955-022-01940-y

49. WHO guidelines on physical activity and sedentary behaviour. World Health Organization; 2020. 93 p. https://www.who.int/publications/i/item/9789240015128

50. Richardson KM, *et al*. The efficacy of using continuous glucose monitoring as a behaviour change tool in populations with and without diabetes: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Int J Behav Nutr Act*. 2024;21:145. doi: 10.1186/s12966-024-01692-6

51. Scirica BM, *et al*.. The effect of semaglutide on mortality and COVID-19-related deaths: An analysis from the SELECT trial. *J Am Coll Cardiol*. 2024;84(17):1632–42. doi:10.1016/j.jacc.2024.08.007

52. Franco JV, *et al*. Tirzepatide for adults living with obesity. *Cochrane Database Syst Rev*. 2025;10:CD016018. doi:10.1002/14651858.CD016018

53. Bracchiglione J, *et al*. Semaglutide for adults living with obesity. *Cochrane Database Syst. Rev* 2025;10(10):CD015092. doi:10.1002/14651858.CD015092.pub2

54. Masfiah S, *et al*. Definitions of healthspan: A systematic review. *Ageing Res Rev*. 2025;111:102806. doi:10.1016/j.arr.2025.102806

55. Mekonnen T, *et al*. Development of a core patient-centred outcome set for adults living with obesity: a modified delphi-based international consensus. *EClinicalMedicine*. 2025;87:103422. doi:10.1016/j.eclinm.2025.103422

O AVTORJIH



prof. dr. Tadej Battelino, dr. med., je po študiju medicine v Ljubljani opravil klinično specializacijo na Univerzi Loyola v Chicagu in podoktorsko raziskovalno izpopolnjevanje na inštitutu INSERM v Parizu. Je redni profesor pediatrije, specialist klinične farmakologije, predstojnik Katedre za pediatrijo Medicinske fakultete Univerze v Ljubljani in Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in bolezni presnove Pediatrične klinike UKC Ljubljana. Njegovo klinično in raziskovalno delo je usmerjeno v diabetologijo, razvoj sodobnih načinov zdravljenja sladkorne bolezni in humano genomiko. Vodi številne mednarodne klinične raziskave ter sodeluje pri oblikovanju mednarodnih strokovnih smernic. Vodi tudi Slovenski referenčni genomski projekt in sodeluje v evropskih raziskovalnih projektih.

Je predsednik Mednarodne federacije za sladkorno bolezen (International Diabetes Federation – IDF) v Evropi, sopredsednik na mednarodnih konferencah ATTD in izredni član Slovenske akademije znanosti in umetnosti. Za svoje delo je prejel številna domača in mednarodna priznanja, kot profesor pa je gostuje tudi na tujih univerzah.



dr. Andrej Janež, dr. med., je profesor interne medicine na Univerzi v Ljubljani in predstojnik Kliničnega oddelka za endokrinologijo, diabetes in presnovne bolezni Univerzitetnega kliničnega centra Ljubljana v Sloveniji. Doktorsko disertacijo s področja raziskav inzulinske rezistence je opravil na Univerzi v Kaliforniji v San Diegu pod mentorstvom profesorja Jerrolda M. Olefskyja. Podoktorsko raziskovalno izpopolnjevanje je nadaljeval v Joslinovem centru za diabetes na Medicinski fakulteti Univerze Harvard in na Univerzi v Kaliforniji v Los Angelesu. V treh desetletjih kliničnega in raziskovalnega dela na področju sladkorne bolezni in debelosti je objavil več kot 200 znanstvenih člankov v mednarodno priznanih recenziranih medicinskih revijah.

9 789612 681524