



FARMAKOLOŠKA TERAPIJA KAO DODATAK REDUKCIJSKOJ PREHRANI I TJELESNOJ AKTIVNOSTI U SMANJENJU TJELESNE MASE

PHARMACOLOGICAL THERAPY AS A SUPPLEMENT TO REDUCTION DIET AND PHYSICAL ACTIVITY FOR WEIGHT REDUCTION

Dora Herceg¹, Iveta Merćep^{1,2}

¹Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu, Šalata 3, Zagreb

²Klinički bolnički centar Zagreb, Kišpatićeva 12, Zagreb

SAŽETAK

Farmakološka terapija može biti korisna kao dodatak redukcijskoj prehrani i tjelesnoj aktivnosti u smanjenju tjelesne mase. Međutim, treba imati na umu da farmakološka terapija ne bi smjela biti jedini način za smanjenje tjelesne mase. Redukcijska prehrana i tjelesna aktivnost su ključni za zdrav i održiv gubitak tjelesne mase. Farmakološka terapija treba biti korištena samo pod nadzorom stručnjaka i u slučajevima kada druge strategije za gubitak tjelesne mase nisu uspješne. Pandemija pretilosti i povećanja tjelesne mase nastavlja rasti alarmantnom brzinom. Trenutni dokazi za preporuku specifičnih dijeta i kombinacija dijete i lijekova za mršavljenje te kombinacija lijekova i tjelesnih aktivnosti i dijeta i dalje slabi, što se djelomično može pripisati razlikama u prehranbenim protokolima, razlikama u praćenju tjelesne aktivnosti i različitim vremenima praćenja u dostupnim ispitivanjima. Budući da su modifikacije stila i načina života ograničene u svom uspjehu u održavanju gubitka tjelesne mase, farmakoterapija igra važnu ulogu u postizanju klinički značajnog gubitka tjelesne mase. Farmakoterapija za smanjenje tjelesne mase indicirana je kao dodatak dijete sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj tjelesnoj aktivnosti u odraslih osoba s ITM ≥ 30 kg/m², ali i u osoba s preuhranjenosti s ITM-om ≥ 27 do 35 kg/m² s komorbiditetima ili ITM > 40 kg/m² s komorbiditetima ili bez njih. Farmakoterapija pretilosti značajno se razvila u posljednjih 60 godina. Federalna uprava za lijekove (FDA) je za sada odobrila šest lijekova za dugotrajno liječenje pretilosti. Malo je vjerojatno da će jedno farmakološko sredstvo biti učinkovito u liječenju pretilosti. Stoga će buduće strategije za liječenje pretilosti morati potaknuti učinkovit gubitak težine i vjerojatno će zahtijevati istodobnu primjenu lijekova koji djeluju kroz različite mehanizme. Ciljevi kontrole tjelesne mase

SUMMARY

Pharmacological therapy can be useful as an adjunct to a reduction diet and physical activity in reducing body weight. However, it is important to note that pharmacological therapy should not be the only way to reduce body weight. Diet and physical activity are key to healthy and sustainable weight loss. Pharmacological therapy should only be used under expert supervision and in cases where other strategies for weight loss are unsuccessful. The obesity and weight gain pandemic continues to grow at an alarming rate. Current evidence to recommend specific diets and combinations of diet and medication for weight loss and combination of medication and physical activity and diet remains weak, which may be partially attributable to differences in dietary protocols, differences in monitoring of physical activity, and different follow-up times in the available trials. Because lifestyle modifications are limited in their success in maintaining weight loss, pharmacotherapy plays an important role in achieving clinically significant weight loss. Pharmacotherapy for weight loss is indicated as an addition to a diet with reduced calorie intake and increased physical activity in adults with BMI ≥ 30 kg/m², but also in obese individuals with BMI ≥ 27 to 35 kg/m² with comorbidities or BMI > 40 kg/m² with or without comorbidities. Pharmacotherapy of obesity has developed significantly in the last 60 years. The Federal Drug Administration (FDA) has so far approved six drugs for the long-term treatment of obesity. It is unlikely that a single pharmacological agent will be effective in the treatment of obesity. Therefore, future strategies for the treatment of obesity will need to promote effective weight loss and will likely require the simultaneous use of drugs that work through different mechanisms. Weight control goals emphasize the importance of a realistic approach to

naglašavaju važnost realističnog pristupa mršavljenju kako bi se postiglo smanjenje zdravstvenih rizika, a uključuju promicanje gubitka tjelesne mase, održavanje postignute niže tjelesne mase i prevenciju ponovnog debljanja. Ako se želi smanjiti tjelesnu masu, potrebno je pristupiti tome s više različitih strategija, uključujući i farmakološku terapiju.

Ključne riječi: farmakoterapija, fizička aktivnost, tjelesna masa, redukcijska prehrana

weight loss to reduce health risks, and include promoting weight loss, maintaining weight loss, and preventing weight gain. If one wants to reduce body weight, it is necessary to approach with several different strategies, including pharmacological therapy.

Key words: pharmacotherapy, physical activity, body mass, reduction diet

UVOD

Svjetska zdravstvena organizacija (WHO) definirala je prekomjernu tjelesnu masu i pretilost kao epidemiju 21. stoljeća i postala je ozbiljan zdravstveni problem diljem svijeta (6). Prekomjerna tjelesna masa i pretilost je kronična metabolička bolest karakterizirana prekomjernim nakupljanjem masnog tkiva u organizmu. Iako većinu ljudi zabrinjava uglavnom zbog estetskih razloga, prekomjerna tjelesna masa i debljina je ponajprije je zdravstveni problem povezan s nizom bolesti i kraćim životnim vijekom (60). Prema navodu Eurostata Republika Hrvatska od svih zemalja europske unije ima najveću prevalenciju osoba s preuhranjenošću ili debljinom. Samo 34 % odraslih koji su u Hrvatskoj živjeli 2019. godine imalo je normalnu tjelesnu masu, dok su gotovo dvije trećine (65 %) imale prekomjernu tjelesnu masu. Udio osoba s debljinom iznosio je 23 %, a s preuhranjenošću 42 %. Pothranjenih osoba bilo je 1 % (23). Recentno je debljina stavljena u fokus i zbog pandemije bolesti COVID-19 gdje se utvrdilo kako osobe s debljinom, oboljele od bolesti COVID-19, imaju povećan rizik od hospitalizacije i smrti (60).

U kliničkoj praksi debljina se procjenjuje indeksom tjelesne mase (ITM), a za dodatnu procjenu nakupljanja visceralnog masnog tkiva, koje predstavlja veći rizik od metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti koristi se mjera opsega struka (OS). Indeks tjelesne mase (ITM), najzastupljenija je metoda izračuna indeksa tjelesne mase (ITM) koja dobro korelira s količinom masnog tkiva. Izračunava se na način da se tjelesna masa pojedinca u kilogramima podijeli s tjelesnom visinom u metrima na kvadrat (kg/m^2). Dobivene vrijednosti mogu se kategorizirati kao: pothranjenost ($30 \text{ kg}/\text{m}^2$) koja se može podijeliti u tri stupnja: $30\text{-}34,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ debljina prvog stupnja, $35\text{-}39,9 \text{ kg}/\text{m}^2$ drugog, a iznad $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ debljina trećeg stupnja (76,71). Za dodatnu procjenu tipa preuhranjenosti u kliničkoj praksi koristi se mjera opsega struka. Konsenzus Međunarodne federacije za dijabetes (IDF) definirao je središnju pretilost (visceralna, androidna, oblika jabuke ili debljina gornjeg dijela tijela) kad postoji opseg struka $\geq 94 \text{ cm}$ kod muškaraca i $\geq 80 \text{ cm}$ kod žena (1,76).

Nakupljanje visceralnog masnog tkiva povezano je s većim rizikom od metaboličkih i kardiovaskularnih bolesti. Smatra se da su masne nakupine smještene između pojedinih visceralnih organa u trbušnoj šupljini metabolički aktivnije i značajno su veća opasnost za ukupno zdravlje od potkožnih nakupina. Visceralni adipociti luče različite čimbenike, upalne citokine i adipokine koji imaju važnu ulogu u patogenezi inzulinske rezistencije i metaboličkog sindroma (71,76,79).

Ciljevi kontrole tjelesne mase naglašavaju važnost realističnog pristupa mršavljenju kako bi se postiglo smanjenje zdravstvenih rizika, a uključuju promicanje gubitka tjelesne mase, održavanje postignute niže tjelesne mase i prevenciju ponovnog debljanja (60). Liječenje debljine u prvom redu podrazumijeva promjenu načina života i trajno prihvaćanje zdravih navika. Smanjenje prekomjerne tjelesne mase, kao i njeno kasnije održavanje, temelji se na kombinaciji prehrane s energetske vrijednošću za 500 kcal manjom od dnevnih energetskih potreba i redovitoj tjelesnoj aktivnosti (60). Kao i kod drugih kroničnih bolesti, početno liječenje prekomjerne tjelesne težine i pretilosti naglašava održivu promjenu prehrane, tjelesne aktivnosti i ponašanja za koje se pokazalo da smanjuju težinu i kardiometabolički rizik. Međutim, promjene u stilu života koje uključuju samo restrikciju kalorija i/ili kontrolu veličine obroka nisu dostatne u postizanju dugoročnog održavanja gubitka tjelesne težine kod većine pacijenata, pri čemu se jedna trećina do dvije trećine izgubljene težine vrati unutar jedne godine nakon završetka liječenja i $> 95\%$ težine bude vraćeno unutar 5 godina (24).

Zbog ograničene učinkovitosti restrikcija u prehrani, tjelesnog vježbanja i promjena stila života u kontroli pretilosti, jedini pristup dostupan kliničarima je farmakoterapija. Svi lijekovi koji se trenutno koriste dovode do gubitka težine od približno 5 kg u usporedbi s placebom, a ne uočavaju se značajne razlike. Bolje razumijevanje mehanizama koji kontroliraju apetit, sitost i homeostazu energije moglo bi omogućiti razvoj učinkovitijih lijekova u budućnosti (6). Farmakoterapija za smanjenje tjelesne mase indicirana je kao dodatak dijjeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj tjelesnoj aktivnosti u odraslih osoba s ITM $\geq 30 \text{ kg}/\text{m}^2$, ali

i u osoba s prehranjenošću s ITM-om ≥ 27 do 35 kg/m^2 s komorbiditetima ili ITM $>40 \text{ kg/m}^2$ s komorbiditetima ili bez njih (60). Farmakoterapija pretilosti značajno se razvila u posljednjih 60 godina. Federalna uprava za lijekove (FDA) je za sada odobrila šest lijekova za dugotrajno liječenje pretilosti. Liječnici, fondovi zdravstvenog osiguranja i farmaceutska industrija sve više prepoznaju potrebu za sigurnom i učinkovitom farmakoterapijom za osobe s prekomjernom tjelesnom težinom ili pretilošću (62). U regulaciju energetske ravnoteže i zaliha masti uključene su složene interakcije između bioloških, bihevioralnih, socijalnih i okolišnih čimbenika. Intervencije usmjerene na postizanje gubitka tjelesne mase uključuju redukcijску prehranu, tjelesnu aktivnost, farmakološku terapiju i barijatrijsku kirurgiju (47). Stoga, ako se želi smanjiti tjelesnu masu, potrebno je pristupiti tome s više različitih strategija, uključujući i farmakološku terapiju.

FIZIČKA AKTIVNOST

Iako ljudi često koriste tjelesnu aktivnost i tjelovježbu kao sinonime, pojmovi imaju različite definicije. „Tjelesna aktivnost“ odnosi se na bilo koji pokret tijela koji sagorijeva kalorije, bilo da se radi o poslu ili igri, svakodnevnim poslovima ili svakodnevnom putovanju na posao. „Vježbanje“, potkategorija tjelesne aktivnosti, odnosi se na planirane, strukturirane i ponavljajuće – aktivnosti usmjerene na poboljšanje tjelesne spremnosti i zdravlja (13,52). Istraživači ponekad koriste pojmove „tjelesna aktivnost u slobodno vrijeme“ ili „rekreacijska tjelesna aktivnost“ kao sinonime za tjelovježbu. Održavanje fizičke aktivnosti može pomoći ljudima da održe zdravu težinu ili izgube težinu. Također može smanjiti rizik od bolesti srca, dijabetesa, moždanog udara, visokog krvnog tlaka, osteoporoze i određenih vrsta raka, kao i smanjiti stres i poboljšati raspoloženje. Neaktivan (sjedeći) način života čini upravo suprotno. Unatoč svim zdravstvenim dobrobitima tjelesne aktivnosti, ljudi diljem svijeta njome se manje bave – na poslu, kod kuće i dok putuju od mjesta do mjesta. Globalno, oko jedna od tri osobe ima malo, ako uopće nema, tjelesne aktivnosti. Razine tjelesne aktivnosti opadaju ne samo u bogatim zemljama, poput SAD-a, već i u zemljama s niskim i srednjim prihodima, poput Kine. I jasno je da ovaj pad tjelesne aktivnosti ključno pridonosi globalnoj epidemiji pretilosti, a zauzvrat rastućim stopama kroničnih bolesti posvuda. Za smanjenje tjelesne mase i liječenje pretilosti korištene su dvije vrste vježbi, izdržljivosti i vježbe snage. Vježbe izdržljivosti, kao što su brzo hodanje, trčanje, trčanje ili vožnja bicikla, korisne su za povećanje kardiovaskularne sposobnosti, dok dizanje utega jača pojedine mišićne skupine. Brojači koraka koji se mogu pričvrstiti na pojas koristan su način praćenja hodanja. Trenutne preporuke su hodanje 30-90 min/dan tijekom 5 dana/tjedno (14,51). U ispitivanju tri razine vježbanja, uključujući trenutnu razinu od 8 kcal/kg, Church-a i suradnika (14), pokazano je povećanje kardiorespiratornog učinka ovisno o dozi u

nizu razina vježbanja u prosjeku 72, 136 i 192 min/tjedno, ali bez razlika u tjelesnoj težini. Jedno od najrelevantnijih ispitivanja tjelovježbe i dijete prikazano je u jednogodišnjem istraživanju Wooda i suradnika (74), koji su izvijestili o smanjenju tjelesne težine od $-7,2 \text{ kg}$ u skupini koja je bila na dijeti i smanjenju od $-4,0 \text{ kg}$ tjelesne težine u skupini koja je fizički vježbala. Došlo je do smanjenja lipoproteina niske gustoće, kolesterola i triglicerida, i povećanja lipoproteina visoke gustoće, HDL-kolesterola. Ti su se učinci javili i kod muškaraca i kod žena. Tjelovježba također može biti korisna u održavanju mršavljenja. Aktivnost koja troši oko 2500 kcal/tjedno pokazala se korisnom u pomaganju osobama da održe gubitak težine (14,36,37). Istraživačima je izazovno točno izmjeriti uobičajenu tjelesnu aktivnost ljudi, budući da se većina studija oslanja na izvješća sudionika o vlastitoj aktivnosti u anketi ili dnevnom dnevniku. Ova metoda nije sasvim pouzdana: studije koje objektivnije mjere tjelesnu aktivnost, koristeći posebne senzore kretanja (koji se nazivaju akcelerometri), sugeriraju da su ljudi skloni precijeniti vlastite razine aktivnosti (64). Tjelovježba može pomoći u mršavljenju, ali čini se da najbolje djeluje u kombinaciji s niskokaloričnom prehranom. Međutim, ako ljudi ne ograniče unos kalorija, vjerojatno će morati vježbati. Biti umjereno aktivan barem 30 minuta dnevno većinu dana u tjednu može smanjiti rizik od kroničnih bolesti. Ali da bi ostali na zdravoj težini ili da bi smršavjeli, većina ljudi će trebati više tjelesne aktivnosti – barem jedan sat dnevno – kako bi se suprotstavili učincima sve više sjedilačkog načina života, kao i snažnim društvenim utjecajima koji potiču prejedanje (42,54). Redovita tjelesna aktivnost mobilizira visceralne masti i smanjuje rizik od komplikacija debljine. Oko 300 minuta aktivnosti umjerenog intenziteta ili 150 minuta intenzivnije aktivnosti tjedno dovoljno je za mobilizaciju visceralne masti. Tjelesna aktivnost može se podijeliti u više kratkih segmenata od minimalno 10 minuta kako bi imali metabolički utjecaj. Umjerena aerobna aktivnost je brzina hodanja 5–6 km/h. Aerobna aktivnost može dovesti do gubitka tjelesne mase i masnog tkiva, poboljšanja kardiometaboličkih parametara i održavanja tjelesne mase nakon mršavljenja, dok je program koji uključuje vježbe snage potreban za održavanje i/ili povećanje mišićne mase (60).

REDUKCIJSKA PREHRANA I DIJETE

Prehrana je temelj kontrole tjelesne mase (70). Često osobe s prekomjernom tjelesnom masom više ne prepoznaju fiziološke osjećaje gladi i sitosti koji kontroliraju unos hrane. U ovom pregledu trenutno preporučeni prehrambeni pristupi za postizanje mršavljenja klasificirani su u dvije glavne skupine: prvo, koncepti s niskim udjelom masti i ugljikohidrata, kao i koncept mediteranske prehrane. Drugo, dijeta koje se temelje ili na ograničenju specifičnih grupa namirnica („Paleo koncept“) ili na povremenom ograničenju unosa kalorija („koncept povremenog posta“). Bitno je prepoznati osjećaj gladi koji se progresivno

pojavljuje 4 do 5 sati nakon obroka. Važno je jesti mirno, bez smetnji ili uključenosti u druge aktivnosti kao što su gledanje televizije, korištenje pametnog telefona ili tableta, hodanje, čitanje časopisa itd. Kao najbolje rješenje pokazala se mediteranska prehrana. Mediteranska dijeta je način prehrane koja je prema SZO 1994. godine proglašena referentnim modelom prehrane i smatra se jednom od najzdravijih dijeta na svijetu pa je treba promicati. Sadrži visok udio povrća, voća, mahunarki, orašastih plodova, cjelovitih žitarica i hrane bogate omega-3 masnim kiselinama, vitaminima B skupine i antioksidansima, a istodobno je siromašna zasićenim masnoćama. Također uključuje maslinovo ulje koje je važan izvor nezasićenih masnih kiselina, redovito konzumiranje ribe i bijelog mesa, a od mliječnih proizvoda sir i jogurt (60). Mnogo je različitih dijeta iskušano u liječenju pretilosti, a kod svih dolazi do gubitka težine. Trenutno nema dokaza koji jasno podupiru superiornost jednog sastava makronutrijenata za dijete koje se koriste za mršavljenje. Čini se da je glavni učinak stupanj pridržavanja propisanog smanjenja kalorija. Strategije životnog stila za promjenu prehranbenog ponašanja mogu se koristiti u individualnim savjetovanjima ili u grupama, a oba su važna u pomaganju pacijentima da modificiraju svoje obrasce prehrane. Često propisivane dijete temelje se na promjenama u različitim grupama namirnica kako bi se postigla kontinuirana dnevna energetska restrikcija, iako se u posljednje vrijeme kao alternativa pojavljuje povremena energetska restrikcija (intermittent fasting) (58,59). Ovaj pregled ima za cilj pružiti ažurirane dokaze o najčešćim prehranbenim i farmakološkim strategijama za poticanje gubitka težine. Smanjenje unosa energije iz hrane jedna je od strategija za mršavljenje. To se može postići smanjenjem kalorija ili promjenom unosa ugljikohidrata, masti ili proteina koji će zauzvrat smanjiti ukupni unos (26). U metaanalizi niskokaloričnih dijeta, Avenell i suradnici (4) otkrili su da je u 12 studija razlika nakon 12 mjeseci između kontrolne i liječene skupine bila -5,31 kg [95% interval pouzdanosti (CI) = -5,86 do -4,77 kg]. U drugom sustavnom pregledu 16 studija koje su koristile dijetu, ali bez farmakološke intervencije i koje su uključivale više od 100 ispitanika u svakoj skupini i trajale duže od 1 godine, gubitak težine nakon 2-3 godine obično je bio manji od 5 kg ispod početne vrijednosti ($-3,5 \pm 2,4$ kg; raspon 0,9-10,0 kg), a nakon 4-7 godina gdje su postojali podaci iznosio je $-3,6 \pm 2,6$ kg (20). Druga strategija s niskim unosom ugljikohidrata je dijeta s vrlo niskim unosom ugljikohidrata. Nekoliko nedavnih studija pokazalo je mali, ali znatno veći gubitak težine tijekom prvih 6 mjeseci, ali ne i 12 mjeseci, kod ljudi koji su jeli dijetu s vrlo malo ugljikohidrata temeljenu na Atkinsovom planu u usporedbi s kontrolnom dijetom (11, 25, 57).

Visokoproteinske dijete također su hvaljene kao dijete za mršavljenje. Jedna studija uspoređivala je dijete s 15 i 25% proteina kao dio niskog unosa masti. Gubitak težine tijekom 6 mjeseci bio je veći s dijetom s više proteina (21,53), a ta se razlika zadržala nakon 12 i 24 mjeseca.

Dijeta s više proteina također može poboljšati održavanje tjelesne težine (21,44,69).

FARMAKOLOŠKA TERAPIJA

Kako bi se postiglo uspješno održavanje gubitka tjelesne težine tijekom vremena, WHO i EU (76) kao i Američka akademija za prehranu i dijetetiku (48) preporučuju promjene u načinu života uključujući prehranu koja smanjuje prekomjerni energetske unos i poboljšava kvalitetu prehrane. Međutim, uspješno liječenje pretilosti može u nekoliko slučajeva zahtijevati adjuvantnu farmakoterapiju (66). Lijekovi protiv pretilosti koji se trenutno ispituju djeluju uglavnom na dvije različite razine. Prva razina je središnja ili centralna razina, a druga razina su periferni organi s relevantnim ulogama u energetske homeostazi kao što su masno tkivo i gastrointestinalni trakt. Slijedi pregled glavnih fizioloških mehanizama koji čine osnove farmakoloških strategija protiv pretilosti, uz odobrene lijekove ili lijekove koji se trenutno ispituju, a usmjereni su na različite sustave.

REGULACIJA ENERGETSKE HOMEOSTAZE

Centralna regulacija energetske homeostaze

Uloga mozga u regulaciji apetita i kontroli tjelesne težine dobro je poznata. Stoga bi lijekovi koji ciljaju središnji živčani sustav (SŽS) mogli predstavljati terapiju pretilosti koja najviše obećava. Hipotalamus je središnja moždana struktura odgovorna za regulaciju unosa hrane. Lijekovi koji djeluju preko središnjeg živčanog sustava utječu na neurotransmitere s djelovanjem na anoreksiju ili supresiju apetita. Ovi tretmani su bili usmjereni na tri sustava monoaminskih receptora u hipotalamusu, na noradrenergički, dopaminergički i serotoninergički sustav (35). Prvi spoj uveden kao sredstvo za suzbijanje apetita bio je amfetamin, koji je stvarao ovisnost i imao euforične nuspojave. Kako bi se smanjile ove nuspojave, proizvedeni su lijekovi za anoreksiju dobiveni od amfetamina, poput fentermina, a to je sredstvo koje se najčešće propisuje u SAD-u, ali je zabranjeno u Europi.

Periferna regulacija energetske homeostaze

Periferna regulacija energetske homeostaze odvija se putem masnog tkiva, gastrointestinalnog trakta i endokannabinoidnog sustava. Masno tkivo, koje se klasično smatra rezervoarom lipida, dobilo je sve veću pozornost kao endokrini organ uključen u regulaciju energetske homeostaze. Osim masnih kiselina, otkriveno je da je kod pretilosti promijenjeno i oslobađanje bioaktivnih čimbenika iz masnih tkiva zvanih adipokini. Adipokini posreduju u fiziološkim reakcijama koje pridonose održavanju energetske homeostaze, poput regulacije unosa

hrane, potrošnje energije i osjetljivosti na inzulin (10). Brojni adipokini trenutno se proučavaju kao potencijalni kandidati za razvoj terapija protiv pretilosti. Takvi adipokini uključuju leptin, adiponektin, DPP-4, FGF-21, nesfatin-1, BMP-7, faktor tumorske nekroze alfa (TNF- α), apelin i vaspin (9). Većina ovih adipokina djeluje u mozgu na povećanje potrošnje energije i uzrokuje gubitak težine (7,75). Stoga je koncept međupovezanosti između SŽS-a i masnog tkiva potaknuo potragu za novim adipokinima koji utječu na pretilost i mogu biti potencijalne ciljne mete za farmakološke strategije. Među poznatim adipokinima samo je leptin dosegao naprednu fazu kliničkog ispitivanja, a preostali adipokini trenutno su u pretkliničkim studijama. Izolacija leptina 1999. godine predstavlja važno polazište u proučavanju masnog tkiva kao endokrinog organa. Leptin se uglavnom proizvodi u bijelom masnom tkivu i cirkulira u plazmi u korelaciji s udjelom masti. Djeluje preko leptinskih receptora u arkuatnoj jezgri hipotalamusa regulirajući apetit. Više od 30 peptida izlučuje se iz enteroendokrinih stanica gastrointestinalnog trakta kao odgovor na unesenu hranu. Među tim peptidima najviše su proučavani kolekistokinin (CCK), glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1), oksintomodulin, peptid YY (PYY), apolipoprotein A.IV i enterostatin (18). Kod ljudi GLP-1 smanjuje unos energije, brzinu pražnjenja želuca i potrošnju energije (77).

Endokanabinoidni sustav, a posebno CBI, pojavio se kao relevantan cilj za liječenje pretilosti i njezinih patologija. Poznato je da je proizvodnja endokanabinoida regulirana prehranbenim statusom u specifičnim područjima mozga koja su uključena u modulaciju ponašanja pri hranjenju. Pokazalo se da su glavni periferni organi uključeni u regulaciju metabolizma kao što su masno tkivo, jetra, endokrini pankreas i skeletni mišići mete kanabinoidnog djelovanja. Endokanabinoidni sustav igra ulogu u homeostazi glukoze, lipogenezi i osjetljivosti na inzulin regulacija na periferiji (17). Štoviše, nedavno je pokazano da su CBI receptori lokalizirani u želucu u neuroendokrinih želučanim stanicama koje proizvode grelin (45). Dva endogena endokanabinoida, anandamid i 2-arahidonoilglicerol, povećavaju unos hrane djelovanjem na kanabinoid-1 (CB-1) receptor (45). Ovo je preganglijski receptor, gdje se pokazalo da antagonisti (rimonabant i taranabant) smanjuju unos hrane i dovode do gubitka težine.

LIJEKOVI

Medikamentno liječenje debljine indicirano je za osobe s ITM ≥ 30 kg/m² ili ITM ≥ 27 kg/m² s najmanje jednom komplikacijom povezanom s debljinom kada dosadašnjim pristupom nisu uspjele postići klinički značajan gubitak tjelesne mase (>5 % ukupne tjelesne mase) i za održavanje izgubljene tjelesne mase, kako bi se podržala redukcijaska prehrana, tjelesna aktivnost i psihološke intervencije. Gubitak tjelesne mase od 5 % treba postići tijekom 3-mjesečnog liječenja. Ako to nije slučaj, terapiju treba prekinuti. U Hrvatskoj imaju odobrenje za kliničku

upotrebu tri lijeka za kontrolu tjelesne mase: liraglutid, orlistat i kombinacija naltrekson/bupropiona (60). Uz danas na tržištu postoje Danas je na tržištu ostalo devet lijekova za liječenje pretilosti koje je odobrila FDA, od kojih je šest odobreno za dugotrajno mršavljenje, od kojih je jedan indiciran za specifične monogene mutacije pretilosti, a jedno „sredstvo“ djeluje kao lijek (61).

FENTERMIN I DIETILPROPION

Fentermin bio je među prvim kratkotrajnim lijekovima za mršavljenje koje je odobrila FDA i dostupan je i danas. Fentermin je simpatomimetsko anoreksigeno sredstvo. Dietilpropion je još jedan simpatomimetik i derivat bupropiona, također je odobreni kratkotrajni lijek za liječenje pretilosti. Djeluje putem modulacije djelovanja norepinefrina. Glavne nuspojave fentermina i dietilpropiona povezane su s njihovim simpatomimetičkim svojstvima, uključujući povišenje krvnog tlaka i pulsa, nesanicu, zatvor i suha usta. Simpatomimetici su kontraindicirani kod osoba s nekontroliranom hipertenzijom, poznatom kardiovaskularnom bolešću (npr. bolest koronarne arterije, moždani udar, aritmije, kongestivno zatajenje srca), hipertireozom, glaukomom ili izloženošću inhibitorima monoamino oksidaze tijekom ili unutar 14 dana od primjene. Potreban je oprez u bolesnika s plućnom hipertenzijom (61).

ORLISTAT

Orlistat je odobren za liječenje pretilosti kod odraslih i adolescenata (od 12 do 16 godina). Pospješuje gubitak težine inhibicijom gastrointestinalnih lipaza, čime se smanjuje apsorpcija masti iz gastrointestinalnog trakta. U prosjeku, 120 mg orlistata uzetog tri puta dnevno smanjit će apsorpciju masti za 30% (78). Utvrđeno je da je orlistat učinkovitiji u inhibiciji probave masti u čvrstoj hrani, za razliku od tekuće (12). Orlistat u nižoj dozi od 60 mg 3 puta dnevno odobren je za upotrebu bez recepta u Sjedinjenim Državama (73). Nekoliko ispitivanja podupire učinkovitost orlistata za mršavljenje i održavanje. Rössner i sur. otkrili su da su ispitanici koji su primali orlistat izgubili znatno više na težini u prvoj godini liječenja, a manje ih je vratilo na težini tijekom druge godine liječenja od onih koji su uzimali placebo (50). Ispitanici koji su uzimali orlistat imali su značajno niže razine vitamina D, E i beta-karotena u serumu. Međutim, ovi nutritivni nedostaci lako se liječe oralnim multivitaminским suplementima. Osim što potiče gubitak težine i održava izgubljenu težinu, pokazalo se da orlistat poboljšava osjetljivost na inzulin i snižava razinu glukoze u serumu (19). Gastrointestinalne nuspojave orlistata, uključujući masnu/masnu stolicu, hitnu pojavu stolice, masne mrlje, pojačanu defekaciju, fekalnu inkontinenciju, nadutost s iscjedakom i masnu evakuaciju, glavni su razlozi za prekid terapije. Ovi su simptomi obično blagi do umjereni, a učestalost se smanjuje što se dulje uzima lijek. Orlistat svoj učinak ostvaruje inhibicijom gastrointestinalne lipaze. Česti su fekalni gubitak masnoće

i povezani gastrointestinalni simptomi u obliku masnih proljeva. Budući da dugoročna primjena može rezultirati nedostatkom vitamina topivih u mastima, osobama na terapiji orlistatom preporučuje se odgovarajuća nadoknada tih vitamina (22,76).

FENTERMIN/TOPIRAMAT

Kombinaciju fentermina i topiramata s kontroliranim otpuštanjem u jednoj tableti odobrila je FDA 2012. kao dugotrajno liječenje pretilosti za odrasle s BMI ≥ 30 kg/m² ili BMI ≥ 27 kg/m² s najmanje jednim komorbiditetom povezanim s težinom. Smatra se da fentermin potiče gubitak tjelesne težine povećanjem otpuštanja noradrenalina i smanjenjem njegovog unosa u hipotalamičkim jezgrama, što dovodi do smanjenja unosa hrane (43). Također djeluje kao adrenergički agonist koji aktivira simpatički živčani sustav (34) kako bi se eventualno povećala potrošnja energije. Topiramata je lijek odobren od strane FDA za profilaksu epilepsije i migrene za koji se pokazalo da smanjuje tjelesnu težinu promicanjem averzije prema okusu i smanjenjem unosa kalorija (72). Inhibitor karboanhidraze, topiramata, pokazao je da stimulira lipolizu u pretkliničkim studijama (67). Fentermin-topiramata se ne preporučuje pacijentima sa značajnom srčanom poviješću kao što su koronarna bolest i nekontrolirana hipertenzija. Međutim, u osoba bez koronarne bolesti i s dobro kontroliranom hipertenzijom, smatra se sigurnim koristiti ovaj lijek uz redovito praćenje krvnog tlaka. Topiramata može povećati rizik od acidoze i bubrežnih kamenaca pa ga treba oprezno primjenjivati u bolesnika koji su već imali kamence (27). Kako bi se ublažile nuspojave, koje uključuju parestezije, vrtoglavicu, suha usta, zatvor, disgeuziju, nesanicu i anksioznost, preporučuje se postupna titracija doze. Fentermin-topiramata se započinje s dozom od 3,75/23 mg dnevno tijekom 14 dana, nakon čega slijedi doza od 7,5/46 mg dnevno. Prekid treba provoditi postupno jer brzo ukidanje topiramata može izazvati napadaje.

BUPROPION/NALTREKSON

Kombinacija tableta bupropiona i naltreksona odobrena je od strane FDA za mršavljenje u rujnu 2014. Bupropion je inhibitor ponovne pohrane dopamina i noradrenalina koji potiče aktivaciju središnjih puteva melanokortina (30). Bupropion se inače koristi i za liječenje depresije i za pomoć prestanku pušenja. To je neselektivni inhibitor ponovne pohrane dopamina i noradrenalina. Naltrekson je antagonist opioidnih receptora koji se široko koristi za liječenje sindroma ovisnosti o alkoholu i opijatima. Vjeruje se da je učinak kombinacije naltrekson/bupropion rezultat kontinuirane aktivacije anoreksigenih neurona u hipotalamusu. Preporučena dnevna doza za ovu indikaciju je 16 mg / 180 mg naltrekson/bupropiona dva puta/dan. Najčešća prijavljena nuspojava je mučnina, koja je u većini slučajeva prolazna prvih nekoliko tjedana liječenja. Osim

mučnine, glavobolja, omaglica, nesаница i povraćanje moguće su nuspojave koje dovode do prekida liječenja (22,76). Naltrekson je antagonist opioidnog receptora koji smanjuje autoinhibitornu povratnu petlju mu-opioidnog receptora na anoreksigenim hipotalamičkim neuronima aktiviranim bupropionom, čime se omogućuje održivi gubitak težine (8). Bupropion/naltrekson dolazi u tabletama koje sadrže 90 mg bupropion HCl s produljenim otpuštanjem i 8 mg naltrekson HCl. Preporučena početna doza je 1 tableta dnevno i povećava se za 1 tabletu svaki tjedan dok se ne postigne ukupna doza od 2 tablete dva puta dnevno (ukupna dnevna doza: bupropion 360 mg/naltrekson 32 mg). U 56-tjednom ispitivanju COR-I došlo je do značajno većeg srednjeg gubitka tjelesne težine (6,1%) kod pacijenata koji su primali dozu naltreksona od 32 mg/bupropiona od 360 mg u usporedbi s placebo skupinom (1,3%), (30). Najčešće nuspojave bupropiona/naltreksona uključuju mučninu/povraćanje, zatvor, glavobolju, vrtoglavicu, nesanicu i suha usta. Interakcije lijekova uključuju inhibitore MAO (upotrebu tijekom ili unutar 14 dana od primjene), opioide i opioidne agoniste (uključujući djelomične agoniste) koji su neaktivni u prisutnosti naltreksona i nagli prekid uzimanja alkohola, benzodiazepina, barbiturata ili antiepileptika koji mogu povećati rizik od napadaja. Bupropion/naltrekson treba izbjegavati kod pacijenata s nekontroliranom hipertenzijom, poviješću napadaja, poviješću bulimije ili anoreksije nervoze, te kod pojedinaca koji uzimaju narkotike za kontrolu boli. Kontraindikacije za primjenu jesu nekontrolirana arterijska hipertenzija, konvulzije, tumor središnjeg živčanog sustava ili bipolarni poremećaj u anamnezi, istodobna uporaba opioida, agonista opijata ili inhibitora monoaminoooksidaze. Lijek ne smiju uzimati ni osobe na odvikavanju od alkohola, benzodiazepina, opijata, barbiturata ili antiepileptika. FDA je istaknula posebno upozorenje u vezi s mogućim utjecajem na raspoloženje i povećanom sklonošću suicidu u predisponiranih osoba.

LIRAGLUTID

Liraglutid 3,0 mg odobrila je FDA u prosincu 2014. za pretilost kod odraslih i ima dokazanu učinkovitost u adolescenata u dobi od 12 do <18 godina (39). Liraglutid 3,0 mg je indiciran kao dodatak dijeti sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj tjelesnoj aktivnosti za kontrolu tjelesne mase u osoba s ITM ≥ 30 kg/m² ili ≥ 27 do 30 kg/m² uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom masom. Liraglutid 3,0 mg je analog humanog glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) s podudarnošću sekvence aminokiselina od 97 % s endogenim humanim GLP1. Endogeni GLP-1 pripada skupini inkretinskih hormona, a luče ga stanice crijeva kao odgovor na unos hrane. Liraglutid se veže na receptor GLP-1 (GLP-1R) te ga aktivira. Zbog razlika u molekularnoj strukturi prema endogenom inkretinskom hormonu ovi su lijekovi otporni na razgradnju DPP-4 enzimom što rezultira dugim poluvijekom u plazmi. Takav mehanizam djelovanja, ovisno o primijenjenoj

dozi omogućava postizanje znatno jačeg farmakološkog učinka u odnosu na endogeni GLP-1. Liraglutid 3,0 mg regulira apetit pojačavanjem osjećaja punoće i sitosti te istodobnim ublažavanjem osjećaja gladi i potencijalne konzumacije hrane, što dovodi do smanjenog unosa hrane. Liraglutid 3,0 mg snižava tjelesnu masu u ljudi uglavnom gubitkom masnog tkiva i pritom su relativna smanjenja visceralnog masnog tkiva veća nego smanjenja potkožnog masnog tkiva. U kliničkim studijama liječenje liraglutidom značajno je poboljšalo glikemijske parametre, sistolički tlak i opseg struka u usporedbi s placebom. Općenito se dobro podnosi, osim gastrointestinalnih nuspojava koje su u većini slučajeva prolazne i blagog do umjerenog intenziteta. Kako bi se poboljšala gastrointestinalna podnošljivost lijeka, dozu je potrebno postepeno povećavati do 3,0 mg/dan. Liraglutid 3,0 mg je namijenjen samo za supkutanu primjenu. Primjenjuje se jedanput na dan u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima (22,76). Liraglutid je analog glukagonu sličnog peptida-1 (GLP-1) koji aktivira GLP-1 receptor. U ispitivanjima na životinjama, periferna primjena liraglutida rezultira unosom u specifične regije mozga koje reguliraju apetit, uključujući hipotalamus i moždano deblo (38). Kratkoročna studija (5 tjedana) koja je uključivala osobe s pretilošću i bez dijabetesa pokazala je da liraglutid 3,0 mg/dan potiskuje akutni unos hrane, subjektivnu glad i odgođeno pražnjenje želuca (65). Srednji gubitak težine na početnoj djeci bio je 6,0%. Do kraja studije, sudionici u skupini koja je primala liraglutid 3.0 izgubili su dodatnih 6,2% u usporedbi s 0,2% s placebom (68). Gastrointestinalni simptomi, poput mučnine, povraćanja i bolova u truhu, bili su najčešći razlozi zbog kojih su se ispitanici povukli iz ispitivanja. U sekundarnoj analizi ovih ispitivanja, liječenje liraglutidom 3.0 rezultiralo je reverzibilnim povećanjem aktivnosti amilaze/lipaze neovisno o dozi (7% za amilazu i 31% za lipazu) (56).

SETMELANOTID

Setmelanotid je agonist melanokortin-4-receptora (MC4R) koji je FDA odobrila u studenom 2020. za liječenje monogene pretilosti uzrokovane pro-opiomelanokortinom (POMC), proprotein konvertazom subtilizin/keksinom tipa 1 (PCSK1), ili nedostatak leptinskog receptora (LEPR) kod osoba u dobi od 6 ili više godina. Vežanje leptina za njegov receptor uzrokuje unutarstanični PCSK1 da cijepa POMC peptid u alfa-melanocit stimulirajući hormon (α MSH), koji je endogeni agonist MC4R (5). Nedostaci u ovom putu klinički se očituju kao hiperfagija, poremećeni pubertetski razvoj, pretilost i inzulinska rezistencija kod pojedinaca koji su homozigoti ili složeni heterozigoti za štetne mutacije u POMC-u također pokazuju insuficijenciju nadbubrežne žlijezde i hipopigmentaciju. Setmelanotid se primjenjuje kao supkutana injekcija jednom dnevno počevši od 2 mg dnevno u bolesnika u dobi od 12 ili starijih i 1 mg dnevno u bolesnika u dobi od 6 do manje od 12 godina. Doza se može titrirati do najviše 3 mg dnevno, ovisno o toleranciji

i učinkovitosti. Jednostruko, otvoreno, multicentrično ispitivanje faze 3 od 21 sudionika u dobi od 6 godina i starijih procijenilo je učinkovitost setmelanotida za gubitak tjelesne težine u pacijenata s nedostatkom POMC (homozigotne ili složene heterozigotne varijante u POMC ili PCSK1) ili nedostatkom LEPR (15). Nakon otprilike 1 godine, srednji gubitak težine bio je 25,6% među osobama s nedostatkom POMC-a i 12,5% među onima s nedostatkom LEPR-a. Osam (80%) sudionika s nedostatkom POMC-a i 5 (45%) sudionika s nedostatkom LEPR-a postiglo je $\geq 10\%$ gubitak težine. Najčešće nuspojave bile su reakcije na mjestu injiciranja, hiperpigmentacija i mučnina. Nisu primijećene klinički značajne promjene u otkucajima srca ili krvnom tlaku.

SEMAGLUTID 2.4

Semaglutid 2,4 mg odobrila je FDA za liječenje pretilosti kod odraslih u lipnju 2021. U siječnju 2022. godine EMA je odobrila i primjenu semaglutida 2,4 mg u liječenju debljine u odraslih. Semaglutid 2,4 mg je indiciran kao dodatak djeci sa smanjenim unosom kalorija i povećanoj tjelesnoj aktivnosti za kontrolu tjelesne mase, uključujući smanjenje i održavanje tjelesne težine, u odraslih s početnim ITM ≥ 30 kg/m² ili ≥ 27 kg/m² uz prisutnost najmanje jednog komorbiditeta povezanog s tjelesnom masom. Semaglutid je analog GLP-1 s podudarnošću sekvence od 94 % s ljudskim GLP-1 koji djeluje kao agonist GLP-1 receptora koji se selektivno veže za GLP-1 receptor, ciljno mjesto nativnog GLP-1, i aktivira ga. Klinička ispitivanja pokazuju da semaglutid smanjuje unos energije, povećava osjećaj sitosti, punoće i kontrolu prehrane, smanjuje osjećaj gladi i učestalost i intenzitet želje za hranom. Osim toga, semaglutid smanjuje želju za hranom s visokim udjelom masnoće. Najčešće prijavljene nuspojave su gastrointestinalni poremećaji uključujući mučninu, proljev, konstipaciju i povraćanje blage do umjerene težine i kratkog trajanja. Semaglutid 2,4 mg se u ovoj indikaciji primjenjuje supkutano jedanput tjedno, u bilo koje doba dana, neovisno o obrocima (22).

GELESIS 100

Gelesis100 je prvi AOM odobren od strane FDA za odrasle s prekomjernom tjelesnom težinom (BMI 25-40 kg/m²) sa ili bez komorbiditeta. Gelesis100 je hidrogelna matrica sastavljena od modificirane celuloze umrežene limunskom kiselinom. Njegov mehanizam djelovanja je da apsorbira vodu kako bi zauzela oko jednu četvrtinu prosječnog volumena želuca, potičući sitost. Budući da svoju primarnu namjenu postiže mehaničkim načinom djelovanja, smatra se sredstvom, a ne lijekom i nema systemske učinke. Jedna doza je tri oralne kapsule (2,25 g/doza) koje se uzimaju s 500 ml vode 20-30 min prije ručka i večere. Učinkovitost lijeka Gelesis100 procijenjena je u Gelesis Loss of Weight (GLOW) randomiziranom dvostruko slijepom placebo-kontrolnom ispitivanju (31).

Nakon 6 mjeseci gubitak tjelesne težine iznosio je 6,4% naspram 4,4% ($p=0,0007$) u skupinama koje su primale Gelesis100 naspram placeba, a 58,6% naspram 42,2% pojedinaca izgubilo je $\geq 5\%$ početne tjelesne težine ($p=0,0008$). Nuspojave uzrokovane Gelesisom100 su obično gastrointestinalne, uključujući abdominalnu distenziju, rijetko pražnjenje crijeva ili dispepsiju. Treba ga izbjegavati u bolesnika s anatomskim anomalijama jednjaka, sumnjom na strikturu ili postoperativnim komplikacijama koje utječu na gastrointestinalni tranzit i motilitet. Proizvođač preporuča oprez u bolesnika s aktivnim gastrointestinalnim refluksnim bolestima.

LIJEKOVI KOJI UZROKUJU SMANJENJE TJELESNE MASE, A NISU ODOBRENI OD FDA I KORISTE SE BEZ ODOBRENE INDIKACIJE (OFF-LABEL)

Bupropion

Bupropion se koristi za depresiju i prestanak pušenja te može uzrokovati gubitak težine kao nuspojavu. Dok je srednji gubitak tjelesne težine uočen s bupropionom mali, on je poželjna alternativa većini antidepressiva, koji obično uzrokuju debljanje.

Metformin

Metformin je antihiperглиkemijsko sredstvo koje djeluje supresijom glukoneogeneze i povećanjem periferne inzulinske osjetljivosti (Rena G). Potencijalni mehanizmi gubitka tjelesne težine uključuju: Aktivaciju protein kinaze aktivirane AMP-om (AMPK) za oponašanje stanja „nedostatka energije“ (32,63), povećanje anoreksigenih hormona GLP-1 (46), faktor rasta/diferencijacije- 15 (GDF-15) (16), neuropeptid Y (NPY) i protein povezan s agoutijem (AgRP) (3), povećanje osjetljivosti na leptin (40). Metformin se stoga smatra lijekom prve linije u liječenju bolesnika s dijabetesom tipa 2 i pretilošću. Najčešće nuspojave metformina su mučnina, proljev i nadutost (49).

Pramlintid

Pramlintid acetat je sredstvo za injekcije koje je FDA odobrila za liječenje dijabetesa tipa 1 i tipa 2. Pramlintid oponaša djelovanje hormona gušterače amilina, koji zajedno s inzulinom regulira postprandijalnu kontrolu glukoze. Smatra se da je njegov učinak na gubitak težine posredovan središnjim (moždanim) receptorima (41) koji poboljšavaju kontrolu apetita (55).

Inhibitori transporta natrij-glukoze-2

Inhibitori transporta natrij-glukoze-2 (SLGT2) su klasa lijekova koji se koriste za reapsorpciju, što rezultira glukozurijom i poboljšanim razinama glukoze u plazmi. Od

2020. postoje četiri inhibitora SLGT2 odobrena u SAD-u: kanagliflozin, dapagliflozin, ertugliflozin i empagliflozin. Zbog mehanizma djelovanja, svi inhibitori SGLT2 mogu izazvati infekcije mokraćnog sustava, genitalne gljivične infekcije i dehidraciju. Kontraindicirani su kod teškog oštećenja bubrega, završnog stadija bubrežne bolesti i dijalize.

Topiramam

Topiramam je antiepileptik za koji je utvrđeno da smanjuje tjelesnu težinu kod pacijenata s različitim poremećajima uključujući epilepsiju, bipolarni poremećaj i poremećaj prejedanja (2). Randomizirana kontrolirana ispitivanja pokazala su da je topiramam podnošljiv i učinkovit u poticanju mršavljenja (72). Osim upotrebe za epilepsiju, topiramam je dobio odobrenje FDA za prevenciju migrenskih glavobolja. Topiramam može izazvati parestezije i kognitivne nuspojave, kao što su poteškoće u pronalaženju riječi i gubitak pamćenja.

Zonisamid

Zonisamid još je jedan antiepileptik za koji je također utvrđeno da smanjuje tjelesnu težinu pacijenata. Kratke (16 tjedana) i dulje (jedna godina) randomizirane kontrolirane studije u bolesnika s pretilošću pokazale su da je 400 mg zonisamida dnevno učinkovito u poticanju umjerenog gubitka tjelesne težine (~5 kg težine oduzete od placeba) (28,29). Najčešće prijavljene nuspojave u usporedbi s placebom bile su gastrointestinalne (mučnina/povraćanje), živčani sustav (glavobolje) i kognitivne (anksioznost, oslabljeno pamćenje, jezični problemi) (29). Zonisamid se ne smije davati bolesnicima preosjetljivim na sulfonamide.

BUDUĆE STRATEGIJE U RAZVOJU LIJEKOVA ZA MRŠAVLJENJE I SMANJENJE TJELESNE MASE

Brojni lijekovi za liječenje pretilosti trenutno su u različitim fazama razvoja. Dvostruki gastrointestinalni peptidni modulatori GLP-1 i inzulinotropni polipeptid ovisan o glukozi (GIP) ili glukagonski receptori, poput tirzepatida i kotadutida, u fazi 2 ispitivanja pokazuju učinkovit gubitak težine u određenim populacijama (62). Bimagrumab je prvi u klasi novih lijekova za pretilost koji je monoklonsko protutijelo protiv receptora aktivina tipa 2 na skeletnim mioblastima; njegovo ispitivanje faze 2 fokusiralo se na jedinstveni krajnji cilj gubitka masne mase, a ne ukupnog gubitka tjelesne težine (33). Jedna vrlo obećavajuća strategija za liječenje pretilosti je modulacija endokanabinoidnog sustava, a što je ograničeno zbog štetnih nuspojava povezanih sa središnjim živčanim sustavom (SŽS). Međutim, periferni antagonist CBI receptora još uvijek može predstavljati novu mogućnost s korisnim metaboličkim učincima za lijekove izvedene iz

kanabinoida. U budućnosti bi trebalo istražiti lijekove koji djeluju na periferiji, a ne na SŽS. Malo je vjerojatno da će jedno farmakološko sredstvo biti učinkovito u liječenju pretilosti. Stoga će buduće strategije za liječenje pretilosti morati zahtijevati istodobnu primjenu lijekova koji djeluju kroz različite mehanizme (6).

ZAKLJUČAK

Zaključno, treba reći da su trenutni dokazi za preporuku specifičnih dijeta i kombinacija dijete i lijekova za mršavljenje te kombinacija lijekova i tjelesnih aktivnosti i dijeta i dalje slabi, što se djelomično može pripisati razlikama u prehranbenim protokolima, razlikama u praćenju tjelesne aktivnosti i različitim vremenima praćenja u dostupnim

ispitivanjima. Pandemija pretilosti i povećanja tjelesne mase nastavlja rasti alarmantnom brzinom. Budući da su modifikacije stila i načina života ograničene u svom uspjehu u održavanju gubitka tjelesne mase, farmakoterapija igra važnu ulogu u postizanju klinički značajnog gubitka tjelesne mase. Malo je vjerojatno da će jedno farmakološko sredstvo biti učinkovito u liječenju pretilosti. Stoga će buduće strategije za liječenje pretilosti morati potaknuti učinkovit gubitak težine i vjerojatno će zahtijevati istodobnu primjenu lijekova koji djeluju kroz različite mehanizme. Isto tako, buduće strategije za liječenje pretilosti i povećane tjelesne mase će morati biti usmjerene na održivi gubitak težine kako bi se osigurala maksimalna sigurnost. Ova strategija će vjerojatno zahtijevati istodobnu primjenu lijekova koji djeluju kroz različite mehanizme.

Literatura

1. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366: 1059-62.
2. Appolinario JC, Fontenelle LF, Papelbaum M i sur. Topiramate use in obese patients with binge eating disorder: an open study. *Can J Psychiatry*. 2002;47(3): 271-3.
3. Aubert G, Mansuy V, Voirol MJ i sur. The anorexigenic effects of metformin involve increases in hypothalamic leptin receptor expression. *Metabolism*. 2011;60(3):327-34.
4. Avenell A, Broom J, Brown TJ i sur. Systematic review of the long-term effects and economic consequences of treatments for obesity and implications for health improvement. *Health Technol Assess*. 2004;8(21):1-182.
5. Ayers KL, Glicksberg BS, Garfield AS i sur. Melanocortin 4 Receptor Pathway Dysfunction in Obesity: Patient Stratification Aimed at MC4R Agonist Treatment. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2018;103(7):2601-12.
6. Barja-Fernandez S, Leis R, Casanueva FF i sur. Drug development strategies for the treatment of obesity: how to ensure efficacy, safety, and sustainable weight loss. *Drug Des Devel Ther*. 2014;8:2391-400.
7. Bauche IB, El Mkaed SA, Pottier AM i sur. Overexpression of adiponectin targeted to adipose tissue in transgenic mice: impaired adipocyte differentiation. *Endocrinology* 2007;148:1539-49.
8. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res*. 2014;84:1-11.
9. Bluher M. Adipokines—removing road blocks to obesity and diabetes therapy. *Mol Metab*. 2014;3:230-40.
10. Bluher M. Clinical relevance of adipokines. *Diabetes Metab J*. 2012;36:317-27.
11. Brehm BJ, Seeley RJ, Daniels SR i sur. A randomized trial comparing a very low carbohydrate diet and a calorie-restricted low fat diet on body weight and cardiovascular risk factors in healthy women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(4):1617-23.
12. Carrière F, Renou C, Ransac S i sur. Inhibition of gastrointestinal lipolysis by Orlistat during digestion of test meals in healthy volunteers. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2001;281(1):16-28.
13. Caspersen CJ, Powell KE, Christenson GM. Physical activity, exercise, and physical fitness: definitions and distinctions for health-related research. *Public Health Rep*. 1985; 100:126-31.
14. Church TS, Earnest CP, Skinner JS i sur. Effects of different doses of physical activity on cardiorespiratory fitness among sedentary, overweight or obese postmenopausal women with elevated blood pressure: a randomized controlled trial. *JAMA* 2007;297(19):2081-91.
15. Clément K, van den Akker E, Argente J i sur. Efficacy and safety of setmelanotide, an MC4R agonist, in individuals with severe obesity due to LEPR or POMC deficiency: single-arm, open-label, multicentre, phase 3 trials. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(12):960-70.
16. Coll AP, Chen M, Taskar P i sur. GDF15 mediates the effects of metformin on body weight and energy balance. *Nature* 2020;578(2295):444-8.
17. Cota D, Marsicano G, Lutz B i sur. Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2003;27:289-301.
18. Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. *J Clin Invest*. 2007;117:13-23.
19. Davidson MH, Hauptman J, DiGirolamo M i sur. Weight control and risk factor reduction in obese subjects treated for 2 years with orlistat: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 1999;281(3):235-42.
20. Douketis JD, Macie C, Thabane L i sur. Systematic review of long-term weight loss studies in obese adults: clinical significance and applicability to clinical practice. *Int J Obes (Lond)*. 2005;29(10):1153-67.
21. Due A, Toubro S, Skov AR i sur. Effect of normal-fat diets, either medium or high in protein, on body weight in overweight subjects: a randomised 1-year trial. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2004;28(10):1283-90.
22. Durrer Schutza D, Busetto L, Dickerc D i sur. European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care, *Obes Facts* 2019; 12: 40-66.
23. Europska zdravstvena anketa u Hrvatskoj 2019. European Health Interview survey (EHIS). Osnovni pokazatelji. Hrvatski zavod za javno zdravstvo, 2021.
24. Foster G. The behavioral approach to treating obesity. *Am Heart J*. 2006;151(3):625-7.
25. Foster GD, Wyatt HR, Hill JO i sur. A randomized trial of a low-carbohydrate diet for obesity. *N Engl J Med*. 2003;348(21):2082-90.
26. Freedman MR, King J, Kennedy E. Popular diets: a scientific review. *Obes Res*. 2001;9(1):1-40.
27. Fujioka K. Safety and tolerability of medications approved for chronic weight management. *Obesity* 2015;23(1):7-11.
28. Gadde KM, Francis DM, Wagner HR i sur. Zonisamide for weight loss in obese adults: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association* 2003;289(14):1820-5.
29. Gadde KM, Kopping MF, Wagner HR i sur. Zonisamide for weight reduction in obese adults: a 1-year randomized controlled trial. *Archives of internal medicine*. 2012;172(20):1557-64.
30. Greenway FL, Dunayevich E, Tollefson G i sur. NB-201 Study Group. Comparison of combined bupropion and naltrexone therapy for obesity with monotherapy and placebo. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(12):4898-906.

31. Greenway FL, Aronne LJ, Raben A i sur. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of gelesis100: a novel nonsystemic oral hydrogel for weight loss. *Obesity* 2019;27(2):205-216.
32. Hawley SA, Gadalla AE, Olsen GS i sur. The antidiabetic drug metformin activates the AMP-activated protein kinase cascade via an adenine nucleotide-independent mechanism. *Diabetes*. 2002;51(8):2420-5.
33. Heymsfield SB, Coleman LA, Miller R i sur. Effect of Bimagrumab vs placebo on body fat mass among adults with type 2 diabetes and obesity. *JAMA* 2021;4(1):e2033457.
34. Hirsch J, Mackintosh RM, Aronne LJ. The effects of drugs used to treat obesity on the autonomic nervous system. *Obes Res*. 2000;8(3):227-33.
35. Ioannides-Demos LL, Proietto J, McNeil JJ. Pharmacotherapy for obesity. *Drugs*. 2005;65:1391-418.
36. Jakicic JM, Winters C, Lang W i sur. Effects of intermittent exercise and use of home exercise equipment on adherence, weight loss, and fitness in overweight women: a randomized trial. *JAMA* 1999;282(16):1554-60.
37. Jeffery RW, Wing RR, Sherwood NE i sur. Physical activity and weight loss: does prescribing higher physical activity goals improve outcome? *Am J Clin Nutr*. 2003;78(4):684-9.
38. Kanoski SE, Hayes MR, Skibicka KP. GLP-1 and weight loss: unraveling the diverse neural circuitry. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2016;310(10):885-95.
39. Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M i sur. A randomized, controlled trial of Liraglutide for adolescents with obesity. *N Engl J Med*. 2020;382(22):2117-28.
40. Kim YW, Kim JY, Park YH i sur. Metformin restores leptin sensitivity in high-fat-fed obese rats with leptin resistance. *Diabetes*. 2006;55(3):716-24.
41. Lutz TA. The role of amylin in the control of energy homeostasis. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology* 2010;298(6):1475-84.
42. McTiernan A, Sorensen B, Irwin ML i sur. Exercise effect on weight and body fat in men and women. *Obesity* 2007;15:1496-512.
43. Nelson DL, Gehlert DR. Central nervous system biogenic amine targets for control of appetite and energy expenditure. *Endocrine* 2006;29(1):49-60.
44. Paddon-Jones D, Westman E, Mattes RD i sur. Protein, weight management, and satiety. *Am J Clin Nutr* 2008;87:1558-61.
45. Pazos MR, Tolon RM, Benito C i sur. Cannabinoid CB1 receptors are expressed by parietal cells of the human gastric mucosa. *J Histochem Cytochem*. 2008;56:511-6.
46. Preiss D, Dawed A, Welsh P i sur. DIRECT consortium group. Sustained influence of metformin therapy on circulating glucagon-like peptide-1 levels in individuals with and without type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(3):356-363.
47. Rao S, Pandey A, Garg S i sur. Effect of exercise and pharmacological interventions on visceral adiposity: A systematic review and meta-analysis of long-term randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(2):211-224. doi: 10.1016/j.mayocp.2018.09.019.
48. Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: Interventions for the Treatment of Overweight and Obesity in Adults. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(1):129-47.
49. Rena G, Hardie DG, Pearson ER. The mechanisms of action of metformin. *Diabetologia* 2017;60(9):1577-85.
50. Rössner S, Sjöström L, Noack R i sur. Weight loss, weight maintenance, and improved cardiovascular risk factors after 2 years treatment with orlistat for obesity. *European Orlistat Obesity Study Group. Obes Res*. 2000;8(1):49-61.
51. Saris WH, Blair SN, van Baak MA i sur. How much physical activity is enough to prevent unhealthy weight gain? Outcome of the IASO 1st Stock Conference and consensus statement. *Obes Rev*. 2003;4(2):101-14.
52. Schoeller DA, Shay K, Kushner RF. How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr*. 1997;66(3):551-6.
53. Skov AR, Toubro S, Rønn B i sur. Randomized trial on protein vs carbohydrate in ad libitum fat reduced diet for the treatment of obesity. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1999;23(5):528-36.
54. Slentz CA, Aiken LB, Houmard JA i sur. Inactivity, exercise, and visceral fat. STRRIDE: a randomized, controlled study of exercise intensity and amount. *J Appl Physiol*. 2005; 99:1613-8.
55. Smith SR, Blundell JE, Burns C i sur. Pramlintide treatment reduces 24-h caloric intake and meal sizes and improves control of eating in obese subjects: a 6-wk translational research study. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2007;293(2):E620-7.
56. Steinberg WM, Rosenstock J, Wadden TA i sur. Impact of Liraglutide on amylase, lipase, and acute pancreatitis in participants with overweight/obesity and normoglycemia, prediabetes, or type 2 diabetes: Secondary analyses of pooled data from the SCALE Clinical Development Program. *Diabetes Care*. 2017;40(7):839-848.
57. Stern L, Iqbal N, Seshadri P i sur. The effects of low-carbohydrate versus conventional weight loss diets in severely obese adults: one-year follow-up of a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2004;140(10):778-85.
58. Sundfor TM., Svendsen M, Tonstad S. Intermittent calorie restriction-a more effective approach to weight loss? *Am. J. Clin. Nutr*. 2018;108(5):909-10.
59. Sundfor TM., Tonstad S, Svendsen M. Effects of intermittent versus continuous energy restriction for weight loss on diet quality and eating behavior. *A randomized trial Eur J Clin Nutr*. 2019;73(7):1006-14.
60. Štimac D, Klobučar Majanović S, Baretić M i sur. Hrvatske smjernice za liječenje odraslih osoba s debljinom. *Acta Med Croatica* 2022;76:3-18.

61. Tchang BG, Aras M, Kumar RB i sur. Pharmacologic Treatment of Overweight and Obesity in Adults. 2021. U: Feingold KR, Anawalt B, Blackman MR, Boyce A, Chrousos G, Corpas E, i sur. (ur) Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. PMID: 25905267.
62. Tchang BG, Tarazi MS, Aras M i sur. An update on pharmacotherapeutic strategies for obesity. *Expert Opin Pharmacother.* 2021;22(10):1305-18.
63. Towler MC, Hardie DG. AMP-activated protein kinase in metabolic control and insulin signaling. *Circ Res.* 2007;100(3):328-41.
64. Troiano RP, Berrigan D, Dodd KW i sur. Physical activity in the United States measured by accelerometer. *Med Sci Sports Exerc.* 2008; 40:181-8.
65. van Can J, Sloth B, Jensen CB i sur. Effects of the once-daily GLP-1 analog liraglutide on gastric emptying, glycemic parameters, appetite and energy metabolism in obese, non-diabetic adults. *Int J Obes (Lond).* 2014;38(6):784-93.
66. Velazquez A, Apovian C.M. Updates on obesity pharmacotherapy. *Ann. N. Y Acad. Sci.* 2018;1411(1): 106-19.
67. Verrotti A, Scaparrotta A, Agostinelli S i sur. Topiramate-induced weight loss: a review. *Epilepsy Res.* 2011;95(3): 189-199.
68. Wadden TA, Hollander P, Klein S i sur. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond).* 2013;37(11):1443–51.
69. Westerterp-Plantenga MS, Lejeune MP, Nijs I i sur. High protein intake sustains weight maintenance after body weight loss in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord.* 2004 ;28:57-64.
70. Wharton S, Lau D, Vallis M i sur. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020;192: 875-91.
71. WHO: Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. Geneva, WHO Technical Report Series 894, 2000.
72. Wilding J, Van Gaal L, Rissanen A i sur. A randomized double-blind placebo-controlled study of the long-term efficacy and safety of topiramate in the treatment of obese subjects. *International journal of obesity and related metabolic disorders: journal of the International Association for the Study of Obesity.* 2004;28(11): 1399-1410.
73. Williams G. Orlistat over the counter. *British Medical Journal.* 2007;335(7631):1163-4.
74. Wood PD, Stefanick ML, Dreon DM i sur. Changes in plasma lipids and lipoproteins in overweight men during weight loss through dieting as compared with exercise. *N Engl J Med* 1988;319:1173-9.
75. Yamauchi T, Kamon J, Waki H i sur. Globular adiponectin protected ob/ob mice from diabetes and ApoE-deficient mice from atherosclerosis. *J Biol Chem.* 2003;278:2461-8.
76. Yumuk V, Tsigos C, Fried M i sur. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts* 2015;8(6): 402-24.
77. Zhang X, Li W, Li P i sur. Intraportal infusion of ghrelin could inhibit glucose-stimulated GLP-1 secretion by enteric neural net in Wistar rat. *Biomed Res Int.* 2014;2014:923564.
78. Zhi J, Melia AT, Guerciolini R i sur. Retrospective population-based analysis of the dose-response (fecal fat excretion) relationship of orlistat in normal and obese volunteers. *Clin Pharmacol Ther.* 1994;56(1):82-5.
79. Zhu S, Wang Z, Heshka S i sur. Waist circumference and obesity associated risk factors among whites in the third National Health and Nutrition Examination Survey: clinical action thresholds. *Am J Clin Nutr* 2002; 76: 743-9.