

Uloga gastrointestinalnih peptida u patogenezi i liječenju pretilosti

The role of gastrointestinal peptides in the pathogenesis and treatment of obesity

Nina Poropat*, Dubravka Jurišić-Eržen

Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma, Klinički bolnički centar Rijeka, Rijeka

Sažetak. Pretilost predstavlja jedan od najvećih zdravstveno-ekonomskih i socijalnih problema današnjice te se sve veća učestalost pretilosti povezuje s porastom incidencije i pobola niza drugih bolesti, prije svega šećerne bolesti, kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih oboljenja te malignih bolesti. U održavanju ravnoteže unosa i potrošnje energije najvažniju regulatornu ulogu ima središnji živčani sustav, odnosno osovina mozak-crijevo, koja se temelji na funkciji niza gastrointestinalnih peptidnih hormona. Djelovanje navedenih peptida izrazito je raznoliko i ovisi o nizu čimbenika, posebno vrsti i količini hrane, energetske stanju organizma te pratećim bolestima i metaboličkim poremećajima. Djelovanje ovih hormona usko je povezano s endokrinom funkcijom gušterače, lučenjem inzulina i regulacijom glikemije, što ujedno ukazuje i na jasnu povezanost pretilosti i šećerne bolesti. Velik napredak na području razvoja i primjene novih antidijabetika u klasi peptidnih hormona, odnosno inkretina, te utvrđivanje njihovih dodatnih svojstava u smislu redukcije tjelesne težine, otvorili su tijekom posljednjih godina čitavo novo područje istraživanja farmakoterapije pretilosti. Obećavajuće rezultate prije svega pružaju nove mogućnosti kombinacije više lijekova, čime se ponovno stvara mogućnost razvoja adekvatne farmakoterapije kao alternative kirurškom pristupu liječenju pretilosti.

Ključne riječi: grelin; inkretini; peptidni hormoni; pretilost

Abstract. Obesity is one of the biggest health-economic and social problems of today and its increasing incidence is associated with an increasing incidence and morbidity of a number of other diseases, primarily diabetes, cardiovascular and cerebrovascular diseases, and malignant diseases as well. The central nervous system, that is the brain-gut axis has the central role in maintaining the balance of input and energy consumption, which is regulated by a variety of gastrointestinal peptide hormones. The role and action of these peptides is highly variable and depends on a number of factors, especially the type and the amount of food, energy status of the organism, and the accompanying diseases and metabolic disorders. They are closely connected with the pancreatic endocrine function, insulin secretion and regulation of glycaemia, which also shows a clear link between obesity and diabetes. A great progress in the development and application of new antidiabetics in the class of peptide hormones or incretins, and their additional weight-loss properties have opened a whole new field of the pharmacotherapy researches in the treatment of obesity. The promising results are provided by the new drug combinations, which leads to new possibilities of pharmacotherapy as an alternative to the surgical treatment of obesity.

Key words: ghrelin; incretins; obesity; peptide hormones

***Dopisni autor:**

Nina Poropat, dr. med.
Zavod za endokrinologiju, dijabetes i bolesti metabolizma
Klinički bolnički centar Rijeka
Krešimirova 42, 51 000 Rijeka, Hrvatska
e-mail: nina.canik@gmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

UVOD

Pretilost i preuhranjenost predstavljaju zdravstveni problem pandemijskih razmjera koji obuhvaća gotovo trećinu svjetske populacije¹. Epidemiološkim istraživanjima utvrđena je neupitna povezanost pretilosti i povećanog rizika razvoja kardiovaskularnih i cerebrovaskularnih bolesti, šećerne bolesti i brojnih zloćudnih neoplastičnih oboljenja, kao i preuranjene smrti s 3,4 milijuna smrtnih ishoda godišnje u svijetu^{2,3}. Dok je u razvijenim zemljama trend porasta sveukupne pretilosti u blagom opadanju, u zemljama u razvoju u daljnjem je konstantnom usponu¹. Neovisno o tome, postotak morbidno pretilih osoba raste neovisno o ekonomskoj situaciji i životnom standardu, posebno u djece¹. Postoji mogućnost da će daljnji porast prevalencije pretilosti u budućnosti rezultirati ukupnim smanjenjem očekivanog trajanja života⁴. Procjenjuje se da će 2030. godine u SAD-u više od 85 % populacije biti preuhranjeno ili pretilo, odnosno preuhranjeno će biti oko 38 %, dok će pretilo biti oko 20 % svjetske populacije^{2,5}.

Osnovnu i primarnu razinu borbe protiv pretilosti čini promjena životnih navika, prije svega regularna i primjerena tjelesna aktivnost uz modifikaciju prehrane i energetske unosa. No, u realnom životu navedeni pristup vrlo je često teško izvediv i prihvatljiv za pacijente, vidljivi i zadovoljavajući rezultati najčešće zahtijevaju veliku količinu vremena i uloženog truda, a nerijetko su kratkog vijeka. Kirurški pristup liječenju debljine pokazao se najučinkovitijim, ali zbog potencijalnih rizika ovakvog oblika liječenja i njegove nedostupnosti u svim geografskim i socijalnim sferama barijatrijska kirurgija ne može biti jedina opcija⁶. Farmakološki pristup predstavlja još nedovoljno istraženi treći pristup unutar kojeg se otvaraju brojne mogućnosti liječenja debljine posredstvom utjecaja na peptide probavnog sustava. Naime, probavni sustav se u širem smislu može shvatiti kao najveći endokrini organ u tijelu koji proizvodi brojne peptidne hormone, čija funkcija izravno utječe na apetit, unos i utilizaciju hranjivih tvari te energetsku ravnotežu organizma. Navedeni hormoni dominantno su intestinalnog epitelnog podrijetla, ali dio njih produkt je žuči, odnosno žučnih kiselina i fiziološke crijevne flore. Međusobno koordi-

nirani i regulirani signali ostvaruju svoj učinak na središnji živčani sustav i ostale organe uključene u proces probave te dostavljaju mozgu potrebne informacije o unesenim hranjivim tvarima i njihovoj energetske vrijednosti⁷. Gastrointestinalni peptidi kontroliraju osjećaj gladi i sitosti, a poremećaj ovog sustava može voditi u razvoj pretilosti. Dva su osnovna i međusobno povezana puta kojima se navedena kontrola ostvaruje, djelovanjem na arkvatnu jezgru hipotalamusa te posrednim vagalnim djelovanjem na jezgru solitarnog

Procjenjuje se da će 2030. godine oko 38 % svjetske populacije biti preuhranjeno, a oko 20 % pretilo.

trakta moždanog debla⁸. Određeni gastrointestinalni peptidi sintetiziraju se i u samom mozgu, gdje djeluju kao neurotransmiteri i/ili neuromodulatori⁸. Kompleksnost sustava gastrointestinalnih peptida predstavlja ujedno i spektar budućih farmakoloških inovacija, koje će otvoriti sasvim nove mogućnosti u liječenju pretilosti. Neke od njih već su danas dostupne, a napredak osigurava i istovremeno djelovanje na više različitih čimbenika uz ostvarivanje dobrobitnog učinka na brojnim razinama patofizioloških mehanizama nastanka i razvoja pretilosti.

GASTROINTESTINALNI PEPTIDNI HORMONI

Postoji čitav niz gastrointestinalnih peptidnih hormona, koji se izlučuju iz različitih dijelova probavnog sustava i čije su funkcije u većoj ili manjoj mjeri poznate. Tablični prikaz poznatih gastrointestinalnih peptidnih hormona i njihovih osnovnih funkcija dostupan je u tablici 1, dok je u daljnjem tekstu opširnije objašnjena uloga važnijih peptidnih hormona.

Grelin

Grelin je neuropeptidni hormon koji se u najvećoj mjeri sintetizira u želucu, kao posljedica njegova rastezanja, dok manji dio nastaje u ostalim dijelovima probavnog trakta, gušterači, jajnicima i kori nadbubrežne žlijezde⁹. Grelin djeluje kao ligand za sekretagogni receptor hormona rasta. Serum-ska razina ukazuje na važnost grelina u regulaciji apetita, pri čemu koncentracija značajno raste neposredno prije obroka i rapidno pada nepo-

Tablica 1. Prikaz gastrointestinalnih peptidnih hormona, njihove distribucije u probavnom sustavu i osnovnih funkcija

Hormoni	Lokalizacija	Funkcija
Bombezin	Želudac, dvanaesnik	Sekrecija gastrina i kolecistokinina
Enkefalini	Želudac, dvanaesnik, žučnjak	Opijatima slični učinci
Enteroglukagon	Gušterača, tanko crijevo	Inhibicija motiliteta crijeva
Gastrin	Antrum želuca, dvanaesnik	Sekrecija želučane kiseline i pepsina
Histamin	Želudac	Sekrecija želučane kiseline i pepsina
Inzulinotropni peptid ovisan o glukozu (GIP)	Tanko crijevo	Sekrecija inzulina posredovana glukozom, inhibicija sekrecije želučane kiseline
Kolecistokinin	Dvanaesnik, jejunum	Sekrecija pankreatične amilaze
Motilin	Tanko crijevo	Poticanje motiliteta crijeva
Neurotensin	Proksimalni dio tankog crijeva	Sekrecija žuči i pankreatičnih enzima, razni inhibitorski učinci
Pankreatični polipeptid	Gušterača	Inhibicija sekrecije pankreatičnih bikarbonata i proteina
Sekretin	Dvanaesnik, jejunum	Sekrecija pankreatičnih bikarbonata
Somatostatin	Želudac, dvanaesnik, gušterača	Razni inhibitorski učinci
Tvar P	Čitav probavni sustav	Percepcija bola, proliferacijski učinak
Vazoaktivni intestinalni peptid	Gušterača	Sekrecija pankreatičnih bikarbonata, relaksacija glatke muskulature

sredno nakon jela. Intenzitet redukcije koncentracije grelina ovisi uvelike o vrsti unesenih nutrijenata i kalorijskoj vrijednosti, tako da je pad razine najizraženiji kod unosa obroka bogatih ugljikohidratima, a najmanji pri unosu obroka bogatih mastima¹⁰. Regulatorni učinci grelina na apetit ostvaruju se prvenstveno centralnim djelovanjem na arkuatnu jezgru hipotalamusa te u manjoj mjeri na moždano deblo i vagus¹¹. Učinak grelina je praktički suprotan učinku leptina na energijsku homeostazu, iako su navedeni mehanizmi međusobno gotovo potpuno neovisni.

Leptin, kao hormonski produkt masnog tkiva, suprimira apetit i potiče gubitak tjelesne težine. Iako je grelin poznat kao hormon gladi, koji djeluje kao signal za početak obroka u sustavu kratkoročne regulacije energetske ravnoteže, potencijalno važnu ulogu ima i u dugoročnoj regulaciji energetske ravnoteže⁹. Kronična periferna primjena grelina inducira povećanje tjelesne težine u štakora. Serumske koncentracije grelina negativno koreliraju s indeksom tjelesne težine. Vrijednosti rastu u pretilih pacijenata kod kojih dolazi do gubitka tjelesne težine, a smanjuju se u pacijenata s dijagnozom *anorexia nervosa* koji se debljaju. Logično bi bilo da su u pretilih vrijednosti grelina povišene, u odnosu na snižene vrijednosti leptina, te je inicijalno grelin smatran

glavnom ciljnom molekulom u liječenju pretilosti⁹, međutim, razine navedenih hormona upravo su suprotne te još uvijek nije u potpunosti jasno jesu li one uzrok ili posljedica pretilosti. Studije ukazuju da prejedanje dovodi do značajnog povećanja koncentracije leptina te dugotrajna izloženost hipotalamusa visokim razinama leptina vjerojatno dovodi do oštećenja i razvoja rezistencije i smanjene osjetljivosti hipotalamusa na leptinski učinak. Slično se događa i s grelinom, zbog čega su vrijednosti u pretilih nerijetko snižene, a postprandijalni pad koncentracije manje izražen¹².

Peptid YY

Peptid YY (PYY) dio je obitelji neuropeptida Y, kao i pankreatični polipeptid (PP). Izlučuje ga L-stanice probavnog sustava nakon jela, kao odgovor na unos hrane s ciljem supresije apetita. PYY djeluje stimulacijom Y₂ receptora u arkuatnoj jezgri hipotalamusa¹³. Najjača stimulacija lučenja PYY nastaje nakon obroka bogatog mastima. Postprandijalna serumska koncentracija značajno je viša u osoba normalne tjelesne težine od one u pretilih osoba, tako da je smanjeni odgovor PYY na unos hrane jedan od potencijalnih mehanizama razvoja pretilosti⁶. Razinu PYY dodatno regulira i melanokortin 4 receptor (MC4R) koji se nalazi u hipotalamusu, amigdalama i prednjem mozgu. Pojačana stimula-

cija navedenog receptora rezultira povećanom razinom PYY, dok gubitak funkcije, kao npr. u MC4R-nul miševima, dovodi do razvoja rezistencije na gubitak tjelesne težine nakon učinjene Rouxen-Y želučane premosnice. Mutacije navedenog receptora mogući su glavni monogeniski uzrok pretilosti^{14,15}.

Pankreatični polipeptid (PP)

Pripadnik zajedničke obitelji kao i PYY, ovaj peptidni hormon dominantno luče F-stanice Langerhansovih otočića, a u manjoj mjeri i epitelne stanice kolona i rektuma. Posredstvom aktivacije vagusa pojačana sekrecija nastupa oko 30 minuta nakon početka obroka i ostaje povišena nekoliko minuta nakon obroka. PP djeluje uglavnom vezanjem za Y4 receptor u hipotalamusu i moždanom deblu⁶. Iako nije poznata jasna fiziološka uloga PP-a u regulaciji energetske ravnoteže, administracija egzogenog PP-a u osoba normalne tjelesne težine rezultirala je smanjenjem unosa hrane za oko 25 %¹¹.

Oksintomodulin

Oksintomodulin proizvode L-stanice probavnog sustava. Ovaj peptid ima dualno agonističko djelovanje kojim posredstvom stimulacije receptora za glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1R) ostvaruje anoreksični učinak, dok stimulacijom glukagonskog receptora (GCGR) dovodi do pojačane potrošnje energije¹⁶. Ovime ostvaruje učinak sličan inkretinima, odnosno ostvaruje antihiperглиkemijski učinak, dijelom reducirajući tjelesnu težinu, a dijelom izravnim poboljšanjem o glukozi ovisne sekrecije inzulina¹⁶.

Inkretini

U skupinu peptidnih hormona pod nazivom inkretini spadaju glukagonu sličan peptid 1 (GLP-1) i o glukozi ovisan inzulinotropni polipeptid (GIP). Osnovna funkcija inkretina čini stimulacija inzulinske sekrecije potaknute glukozom iz beta-stanica Langerhansovih otočića gušterače i inhibicija sekrecije glukagona iz alfa-stanica te inhibicija s, ali osim toga izražavaju antiinflamatorni, antioksidativni i antiapoptotični učinak¹⁷. Uz oksintomodulin i peptid YY, GLP-1 je produkt aktivnosti L-stanica terminalnog ileuma i kolona, a djeluje vezanjem za specifičan GLP-1 receptor. GIP je

produkt K-stanica koje su smještene u želucu, dvanaesniku i proksimalnom dijelu tankog crijeva. Inkretini imaju važnu funkciju regulacije apetita i unosa hrane, pri čemu GLP-1 dominantno smanjuje apetit djelujući na regije u hipotalamusu te usporava pražnjenje želuca, dok je GIP, osim učinka na pražnjenje želuca, odgovoran i za akumulaciju masti u masnom tkivu^{18,19}. Osim perifernog GLP-1, manja količina luči se u središnjem živčanom sustavu, točnije u solitarnom traktu kaudalnog dijela moždanog debla. Centralno se re-

Gastrointestinalni peptidi kontroliraju osjećaj gladi i sitosti – poremećaj ovog sustava može voditi u razvoj pretilosti. Inkretini su lijekovi koji pozitivno djeluju na regulaciju glikemije i redukciju tjelesne težine. Istraživanjem kombinacija peptidnih hormona nastoji se postići bolji učinak na gubitak tjelesne težine u kraćem vremenskom razdoblju.

ceptori za GLP-1 nalaze dominantno u arkuatnom nukleusu i paravertebralnim jezgrama hipotalamusa. Učinak na smanjenje apetita se posredstvom djelovanja na navedene jezgre ostvaruje potom dominantno stimulacijom proopiomelanokortinskih/kokainskih receptora i amfetaminom-reguliranih transkripcijskih neurona (POMC/CART), kao i istovremenom inhibicijom aktivnosti neurona koji luče neuropeptid Y/Agouti-vezani peptid (NPY/AgRP)¹⁷. Osima smanjenja apetita, GLP-1 centralno posreduje i smanjuje osjećaj zadovoljstva i nagrade nakon obroka, značajno utječući na motivacijske aspekte uzimanja hrane¹⁷. Centralni učinak ostvaruje i periferno proizvedeni GLP-1, kako vjerojatnim prelaskom krvno-moždane barijere, tako i retrogradnim aksonalnim strujanjem. Uz smanjeno pražnjenje želuca, GLP-1 periferno dodatno utječe na percepciju želučane distenzije pojačavajući osjećaj sitosti. Dodatno se smanjuje postprandijalni motilitet tankog crijeva i povećava probava i apsorpcija hranjivih tvari²⁰. U pretilih pacijenata produkcija inkretina smanjena je unatoč adekvatnoj regulaciji glikemije, a manjak je dodatno izražen u pacijenata s razvijenom šećernom bolešću tip 2. Inzulinska rezistencija predstavlja patogenetsku osnovu razvoja šećerne bolesti tip 2. Manjak inkretina u ovih pa-

cijenata u odnosu na zdravu populaciju posljedica je poremećaja sekrecije i razgradnje GLP-1 te smanjenja inzulintropne aktivnosti GIP-a²¹. No, učinak GLP-1 na regulaciju glikemije u dijabetičara tip 2 sačuvana je unatoč smanjenoj razini, dok se učinak GIP-a smanjuje, odnosno gubi, najvjerojatnije kao posljedica gubitka odgovora tkiva na djelovanje GIP-a zbog potencijalni receptorskih mutacija, desenzitizacije receptora, reduciranog broja i funkcije beta-stanica, promjena unutarstanične signalizacije itd. Upravo zbog navedenog djelovanje na GLP-1 predstavlja važan farmakološki modalitet u liječenju pretilosti i šećerne bolesti, dok su terapijske mogućnosti utjecaja na GIP nedostupne i neučinkovite¹⁷.

Vrlo važnu ulogu u patogenezi pretilosti ima kronična upala masnog tkiva. Povećanje mase adipocita u visceralnom masnom tkivu dovodi do pojačane infiltracije upalnih stanica, naročito Th4 limfocita i posljedično makrofaga. Navedeno dovodi do pojačane produkcije leptina, ali i niza proinflammatoryh citokina, poput interleukina 6 (IL-6), faktora tumorske nekroze alfa (TNF α) i inhibitora aktivatora plazminogena 1 (PAI-1), što rezultira stvaranjem jednog kroničnog sustavnog upalnog stanja koje potencira razvoj inzulinske rezistencije inducirane pretilošću^{22,23}. Pritom je razina inkretina kao značajnih protuupalnih čimbenika smanjena. Dok pojačano lučenje leptina dodatno pridonosi upali, smanjena razina adiponektina pojačava inzulinsku rezistenciju.

U takvom stanju kronične upale povećana razina inzulina u prvim fazama nastajanja inzulinske rezistencije ne dovodi do očekivane lipogeneze, već do pojačane razgradnje masti i povećanja razine cirkulirajućih slobodnih masnih kiselina. Potencira se dodatno glukoneogeneza u jetri i smanjuje osjetljivost perifernih tkiva na inzulin. Sve dovodi naposljetku do razvoja masne promjene jetre, koja tada djeluje kao dodatni izvor proinflammatoryh čimbenika, podržavajući navedeno kronično upalno stanje. Kronična upala praćena je i poremećajem funkcije endotela, što uz pojačani podražaj simpatikusa i poremećaj regulacije ravnoteže lipida rezultira ubrzanom aterosklerozom i razvojem arterijske hipertenzije. Time se zapravo zadovoljavaju svi kriteriji metaboličkog sindroma^{22,23}.

Razgradnja inkretina posredovana je djelovanjem dipeptidil-peptidaze 4 (DPP-4). Razina i aktivnost DPP-4 značajno je povišena u pretilih pacijenata, a posebno pretilih dijabetičara, te serumska koncentracija pozitivno korelira s indeksom tjelesne mase, razinom inzulina i leptina, odnosno neadekvatnom glikemijskom kontrolom²⁴. Inhibicija aktivnosti navedenog enzima predstavlja još jedan važan terapijski modalitet u liječenju dijabetesa tip 2.

Kolecistokinin (CCK)

Kolecistokinin je gastrointestinalni hormon koji luče I-stanice proksimalnog dijela tankog crijeva, enterične živčane stanice i stanice središnjeg živčanog sustava⁷. Najznačajniji poticaj lučenju CCK-a čine obroci bogati mastima i bjelančevinama, pa je sukladno tome i najznačajnija uloga CCK-a u poticanju kontrakcije glatke muskulature žučnog mjehura te posljedične pojačane sekrecije žuči u tanko crijevo i poticanje sekrecije pankreatičnih enzima¹¹. Osim važne uloge u procesu digestije CCK utječe na osjećaj sitosti, pri čemu više razine CCK-a povećavaju sitost posredstvom CCK-1 receptora lokaliziranih na vagalnim živčanim završecima u moždanom deblu i hipotalamusu¹¹. Iako važnija terapijska uloga nije utvrđena, vrijednosti CCK-a prosječno su niže u pretilih pacijenata u odnosu na normalno uhranjene³¹.

Neurotenzin (NT)

Peptidni je hormon koji djeluje centralno u živčanom sustavu i periferno na razini probavnog sustava. Posredstvom triju različitih receptora (NTR1, NTR2 i NTR3) ostvaruje brojne različite učinke⁷. Kao odgovor na unos hrane bogatije mastima NT regulira gastrointestinalni motilitet, bilijarnu i pankreatičnu sekreciju te ostvaruje inkretinski učinak⁷. Na razini središnjeg živčanog sustava u interakciji s leptinom i dopaminom regulira unos hrane i osjećaj zadovoljstva prilikom uzimanja hrane⁷. Međutim, NT centralnim djelovanjem ostvaruje i brojne druge učinke, u vidu snižavanja tjelesne temperature, krvnog tlaka i supresije bola. Dugoročno povišene centralne razine NT-a mogu rezultirati stimulacijom striatnih dopaminergičnih neurona i gubitkom nigrostriatnih dopaminergičnih neurona, što može povećati rizik razvoja shizofrenije i Parkinsonove bolesti³².

Terapijski aspekti i uloga gastrointestinalnih peptida u pretilih pacijenata

Brojni su peptidni hormoni, kao i druge tvari koje utječu na njihovu razinu i funkciju, istraživani s ciljem utvrđivanja i implementacije nove farmakološke terapije pretilosti. S obzirom na to da dijetalne mjere i primjerena tjelesna aktivnost često nisu dovoljne u ostvarenju ciljeva, odnosno adekvatnog gubitka tjelesne težine, primjena farmakoloških sredstava je uobičajena. Učinkovitost određenih lijekova, koja je utvrđena kliničkim istraživanjima, umanjena je u svakodnevnoj primjeni gubitkom učinka navedenih lijekova tijekom duljeg vremena primjene, kao i razvojem nuspojava. Upravo zbog ovog posljednjeg, neki su lijekovi, poput amfetamina i sibutramina uklonjeni s tržišta i zabranjeni u prvom redu zbog značajnih kardiovaskularnih neželjenih učinaka. Orlistat je bio odobren i široko rasprostranjen u Europi i SAD-u, ali ga pacijenti vrlo često ne podnose zbog izraženih probavnih smetnji. Lijekovi koji danas najviše obećavaju na području farmakoterapije pretilosti čine inkretini, odnosno lijekovi koji se temelje na inkretinskom sustavu.

Osnovni princip njihova povoljnog djelovanja spomenut je već nekoliko puta u ovom prikazu i obuhvaća prvenstveno povećanje osjećaja sitosti, usporavanje želučanog pražnjenja i smanjenje unosa hrane. Osim pozitivnog utjecaja na glikemiju, agonisti GLP-1 receptora očituju se dobrobitnim učincima na redukciju tjelesne težine i to kombiniranim i sinergističkim centralnim i perifernim djelovanjem na smanjenje energetske unosa, dok je potencijalni učinak na povećanje potrošnje energije još uvijek znanstveno neutemeljen²⁵. U Europskoj uniji danas je za liječenje šećerne bolesti tip 2 odobreno četiri agonista GLP-1 receptora: eksenatid, liraglutid, liksisenatid i eksenatid LAR (engl. *long-acting release*). Učinak na redukciju tjelesne težine dokazan je u nizu kliničkih istraživanja. Program DURATION obuhvaćao je šest kliničkih studija primjene eksenatida LAR, dok je serija od šest istraživanja u programu LEAD potvrdila povoljan učinak liraglutida. Pregled dostupnih dokaza primjene liraglutida pokazao je učinkovitost liraglutida u dozi od 3 mg dnevno u smanjenju tjelesne težine²⁶. Rezultati ispitivanja liksisenatida u redukciji tjelesne težine djelomično su nekonzistentni između poje-

dinih studija, ali metaanalitički podaci ukazuju na umjerenu učinkovitost u navedenoj indikaciji²⁷. Najčešće nuspojave u primjeni GLP-1 agonista odnose se na gastrointestinalne smetnje u vidu mučnine, povraćanja i proljeva, ali navedeni neželjeni učinci najčešće su blažeg karaktera i rijetko rezultiraju prekidom primjene lijekova. Postoje indicije da dugotrajna primjena GLP-1 agonista dovodi do kronične aktivacije stelatnih stanica gušterače i posljedično razvoja stanja sličnog kroničnoj upali, što potencijalno povećava rizik neoplastičnih komplikacija, kao i da primjena ovih lijekova povećava rizik akutnog pankreatitisa, ali navedeno nije utemeljeno na jasnim dokazima te zahtijeva dodatno provođenje istraživanja, prije svega dobro dizajniranih opservacijskih studija²⁵. Primjena DPP-4 inhibitora u pacijenata sa šećernom bolešću povezuje se prije svega sa sprječavanjem daljnjeg porasta tjelesne težine u dijabetičara, dok je manje izražen njen dodatni gubitak. Klinička istraživanja ovih lijekova u liječenju pretilosti uglavnom nisu rezultirala pozitivnim rezultatima²⁵. U ovu skupinu ubrajamo lijekove poput sitagliptina, vildagliptina, saksagliptina, linagliptina i alogliptina. Lijekovi koji utječu na GIP receptore trenutno su u fazi istraživanja. Dok je primjena GIP agonista zbog svog učinka na metabolizam lipida u smislu poticanja lipogeneze i akumulacije masti ograničena u pretilih, područje razvoja antagonista GIP receptora otvara potencijalne nove terapijske mogućnosti. Eksperimentalne studije pokazale su da primjena prolin-3 GIP-a, kao antagonista GIP receptora, može spriječiti razvoj ili ispraviti već razvijenu dijetom induciranu pretilost²⁸.

Terapijske mogućnosti istraživane su i na razini grelina i njegove funkcije u nastanku i razvoju pretilosti. Grelina svoj učinak ostvaruje vezanjem za GSH-R1a receptor te su brojne farmaceutske tvrtke u fazi razvoja antagonista navedenog receptora, čime se nastoji smanjiti preprandijalni osjećaj gladi zbog povišene razine grelina. No, *in vivo* eksperimenti su za sada uglavnom neuspješni, a nema dostupnih podataka o testiranju navedenih lijekova u ljudi²⁹. U drugom pristupu znanstvenici su pokušali blokirati djelovanje postojećeg grelina imunizacijskim mehanizmima, odnosno, primjenom grelina haptena izazvalo bi se stvaranje specifičnih protutijela na grelin, koja bi

blokirala njegov učinak, no, provedena preklinička istraživanja bila su uglavnom negativna. Najperspektivniji pristup predstavlja sprječavanje pretvorbe grelina u aktivni acilirani oblik inhibicijom enzima grelin O-aciltransferaze (GOAT)²⁹. Primjenom specifičnog supstrata koji inhibira navedeni enzim tijekom razdoblja od mjesec dana postignut je značajan gubitak tjelesne težine. Potencijalni problem predstavlja činjenica da miševi u eksperimentu nisu bili pretili, dok je razina grelina u pretilih osoba već sama po sebi smanjena, odnosno suprimirana, čime bi učinak navedenog enzimatskog inhibitora potencijalno bio manje izražen, a time i lijek manje učinkovit²⁹. Razvoj ostalih gastrointestinalnih peptida u terapiji pretilosti još je uvijek na razini prekliničkih i ranih kliničkih istraživanja. Temeljem opservacije da prisutnost dugolančanih masnih kiselina stimulira porast plazmatske razine peptida YY, iz vlakana su izolirane kratkolančane masne kiseline poput propionata. Njihovom primjenom aktivira se receptor za slobodne masne kiseline i potiče produkcija GLP-1 i PYY⁶. Vezanjem propionata za inulin postiglo se smanjenje apsorpcije propionata u terminalnom ileumu te pristizanje veće količine propionata u debelo crijevo s ciljem jače stimulacije koloničnih L-stanica. Time se postigla stimulacija stanja u probavnom sustavu koja je evidentirana u pacijenata u kojih je učinjena Roux-en-Y želučana premosnica. Dnevni unosom 10 g inulin-propionata smanjen je kalorijski unos u pretilih osoba za 13.8 %⁶. Dugoročni učinci propionata na redukciju tjelesne težine bili su vidljivi unatoč postepenoj normalizaciji serumske vrijednosti PYY, što govori o njegovim dodatnim i za sada nepoznatim mehanizmima djelovanja. Primjena egzogenog PYY također je pokazala dobrobitne učinke na redukciju tjelesne težine, kako u eksperimentalnih životinja, tako i u ljudi. Osnovni nedostaci navedene terapije su nemogućnost oralne primjene zbog razgradnje u probavnom sustavu te vrlo kratko poluvrijeme života, što zahtijeva višestruku dnevnu primjenu. Zbog navedenog je stvoren kompleks PYY i vitamina B12 kojim se poluvrijeme života povećalo za čak 60 %³⁰. Noviji oblici navedene terapije još su u fazi evaluacije. Slična farmakokinetička ograničenja utvrđena su i kod egozgene primjene pankreatičnog polipeptida, zbog čega klinička primjena

za sada nije moguća. Supkutana primjena oksintomodulina u eksperimentalnim animalnim modelima također pokazuje obećavajuće rezultate, ali navedeni učinci tek trebaju biti ispitivani u kliničkim uvjetima. Periferna primjena depo preparata NT u vidu pegiliranih oblika ukazala je na vrlo pozitivan učinak u smislu redukcije apetita i tjelesne težine, ali zbog niza drugih opisanih plejotropnih učinaka i djelomičnog centralnog učinka i potencijalnih nuspojava, potrebna su daljnja istraživanja^{7,32}.

ZAKLJUČAK

Velik je napredak napravljen na području istraživanja i razumijevanja patofizioloških uloga i mehanizama djelovanja pojedinih gastrointestinalnih peptidnih hormona, ali je brojne aspekte djelovanja, posebice centralnih učinaka, potrebno istražiti. Inkretini, odnosno GLP-1 agonisti predstavljaju glavne predstavnike u farmakoterapiji pretilosti, ali pojedini samostalni peptidi također obećavaju. Znanstvena istraživanja sve se više usmjeravaju na primjenu kombinacije pojedinih gastrointestinalnih peptida u liječenju pretilosti, s ciljem postizanja što većeg učinka u kraćem vremenskom razdoblju. Također je primjetno da promjene životnih i prehrambenih navika, farmakoterapija i kirurško liječenje pretilosti nisu jednako učinkovite u svih pojedinaca, zbog čega je, osim razvoja novih metoda liječenja, potreban razvoj individualiziranog pristupa liječenju uz identifikaciju specifičnih subpopulacija preuhranjenih i pretilih osoba.

Izjava o sukobu interesa: autorice izjavljuju da ne postoji sukob interesa.

LITERATURA

1. Hruby A, Hu FB. The epidemiology of obesity: A big picture. *Pharmacoeconomics* 2015;33:673-89.
2. Kelly T, Yang W, Chen CS, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:1431-7.
3. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012;380:2224-60.
4. Ng M, Fleming T, Robinson M, Thomson B, Graetz N, Margono C et al.: Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980-2013: A systematic analysis for the global burden of disease study 2013. *Lancet* 2014;384:766-81.

5. Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the us obesity epidemic. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16:2323-30.
6. Choudhury SM, Tan TM, Bloom SR. Gastrointestinal hormones and their role in obesity. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2016;23:18-22.
7. Monteiro MP, Batterham RL. The importance of the gastrointestinal tract in controlling food intake and regulating energy balance. *Gastroenterology* 2017;152:1707-17.
8. Prinz P, Stengel A. Control of food intake by gastrointestinal peptides: Mechanisms of action and possible modulation in the treatment of obesity. *J Neurogastroenterol Motil* 2017;23:180-96.
9. Klok MD, Jakobsdottir S, Drent ML. The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: A review. *Obes Rev* 2007;8:21-34.
10. Williams DL, Cummings DE. Regulation of ghrelin in physiologic and pathophysiologic states. *J Nutr* 2005;135:1320-5.
11. Mishra AK, Dubey V, Ghosh AR. Obesity: An overview of possible role(s) of gut hormones, lipid sensing and gut microbiota. *Metabolism* 2016;65:48-65.
12. Zigman JM, Bouret SG, Andrews ZB. Obesity impairs the action of the neuroendocrine ghrelin system. *Trends Endocrinol Metab* 2016;27:54-63.
13. Loh K, Herzog H, Shi YC. Regulation of energy homeostasis by the NPY system. *Trends Endocrinol Metab* 2015;26:125-35.
14. Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014;2:152-64.
15. Manning S, Batterham RL. Enteroendocrine MC4R and energy balance: Linking the long and the short of it. *Cell Metab* 2014;20:929-31.
16. Pocai A. Unraveling oxyntomodulin, GLP1's enigmatic brother. *J Endocrinol* 2012;215:335-46.
17. Joao AL, Reis F, Fernandes R. The incretin system abcs in obesity and diabetes – novel therapeutic strategies for weight loss and beyond. *Obes Rev* 2016;17:553-72.
18. Torekov SS, Madsbad S, Holst JJ. Obesity – an indication for glp-1 treatment? Obesity pathophysiology and glp-1 treatment potential. *Obes Rev* 2011;12:593-601.
19. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007;132:2131-57.
20. Iepsen EW, Torekov SS, Holst JJ. Therapies for inter-relating diabetes and obesity – GLP-1 and obesity. *Expert Opin Pharmacother* 2014;15:2487-500.
21. Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004;287:E199-206.
22. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract* 2014;2014:943162.
23. Wilcox G. Insulin and insulin resistance. *Clin Biochem Rev* 2005;26:19-39.
24. Lamers D, Famulla S, Wronkowitz N, Hartwig S, Lehr S, Ouwens DM et al. Dipeptidyl peptidase 4 is a novel adipokine potentially linking obesity to the metabolic syndrome. *Diabetes* 2011;60:1917-25.
25. de Mello AH, Pra M, Cardoso LC, de Bona Schraiber R, Rezin GT. Incretin-based therapies for obesity treatment. *Metabolism* 2015;64:967-81.
26. Ng SY, Wilding JP. Liraglutide in the treatment of obesity. *Expert Opin Biol Ther* 2014;14:1215-24.
27. Schmidt LJ, Habacher W, Augustin T, Krahulec E, Semlitsch T. A systematic review and meta-analysis of the efficacy of lixisenatide in the treatment of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2014;16:769-79.
28. McClean PL, Irwin N, Hunter K, Gault VA, Flatt PR. Novel, long-acting, mpegylated antagonist of gastric inhibitory polypeptide for obesity-diabetes (diabesity) therapy. *Br J Pharmacol* 2008;155:690-701.
29. Patterson M, Bloom SR, Gardiner JV. Ghrelin and appetite control in humans--potential application in the treatment of obesity. *Peptides* 2011;32:2290-4.
30. Henry KE, Elfers CT, Burke RM, Chepurny OG, Holz GG, Blevins JE et al. Vitamin B12 conjugation of peptide-yy(3-36) decreases food intake compared to native peptide-yy(3-36) upon subcutaneous administration in male rats. *Endocrinology* 2015;156:1739-49.
31. Zwirski-Korczała K, Konturek SJ, Sodowski M, Wylezol M, Kuka D, Sowa P et al. Basal and postprandial plasma levels of PYY, ghrelin, cholecystokinin, gastrin, and insulin in women with moderate and morbid obesity and metabolic syndrome. *J Physiol Pharmacol* 2007;58:13-35.
32. Schroeder LE, Leininger GM. Role of central neurotensin in regulating feeding: implications for development and treatment of body weight disorders. *Biochim Biophys Acta* 2018;1864:900-16.