

ЕПИДЕМИЈА ГОЈАЗНОСТИ И СРБИЈА

SERBIAN ACADEMY OF SCIENCES AND ARTS

PROBLEMS OF PUBLIC HEALTH AND HEALTH
CARE SYSTEM

Book I

OBESITY EPIDEMIC AND SERBIA

Editor
Academician
DRAGAN MICIĆ

BELGRADE 2017

СРПСКА АКАДЕМИЈА НАУКА И УМЕТНОСТИ

ПРОБЛЕМИ ЈАВНОГ ЗДРАВЉА И СИСТЕМА
ЗДРАВСТВЕНЕ ЗАШТИТЕ

Књига I

ЕПИДЕМИЈА ГОЈАЗНОСТИ И СРБИЈА

Уредник
академик
ДРАГАН МИЦИЋ

БЕОГРАД 2017

Издаје
Српска академија наука и уметности
Кнеза Михаила 35, Београд

Технички уредник
Мира Зебић

Лектор и коректор
Невена Ђурђевић

Тираж
400 примерака

Штампа
Службени гласник

САДРЖАЈ
CONTENTS

<i>Предговор</i>	VII
Татјана Пекмезовић, Дарија Кисић-Тепавчевић, Драган Миљуш, Горица Марић, <i>Национални подаци везани за епидемију гојазности у Србији</i>	1
Tatjana Pekmezović, Darija Kisić-Tepavčević, Dragan Miljuš, Gorica Marić, <i>The national data on obesity epidemics in Serbia</i>	12
Hermann Toplak, <i>Obesity in Europe and EASO Mission</i>	13
Херман Топлак, <i>Гојазности у Европи и мисија EASO</i>	16
Небојша Лалић, <i>Гојазности и дијабетес</i>	17
Nebojša Lalić, <i>Obesity and diabetes</i>	24
Renato Pasquali, <i>Obesity and Human Reproduction</i>	25
Ренато Пасквали, <i>Гојазности и хумана репродукција</i>	37
Горан Станковић, Бранислава Ивановић, <i>Гојазности и кардиоваскуларни систем</i>	39
Goran Stanković, Branislava Ivanović, <i>Obesity and cardiovascular system</i>	48
Мирјана Шумарац-Думановић, <i>Асоцијација субклиничке атеросклерозе и инфламације у гојазности</i>	49
Mirjana Šumarac-Dumanović, <i>The link between subclinical atherosclerosis and inflammation in obesity</i>	69

Драган Мицић, Снежана Половина, <i>Медикаментозно лечење њазности</i>	71
Dragan Micić, Snežana Polovina, <i>Pharmacotherapy of obesity</i>	82
Милош Бјеловић, <i>Хирушко лечење њазности</i>	83
Miloš Vjelović, <i>Surgical treatment of obesity</i>	94
Снежана Половина, Драган Мицић, <i>Метаболички и ендокрини ефекти баријатријске хирургије</i>	97
Snežana Polovina, Dragan Micić, <i>Metabolic and endocrine effects of bariatric surgery</i>	110

МЕДИКАМЕНТОЗНО ЛЕЧЕЊЕ ГОЈАЗНОСТИ*

ДРАГАН Д. МИЦИЋ^{1,2}, СНЕЖАНА П. ПОЛОВИНА³

С а ж е т а к. – Телесна тежина једне особе зависи од утицаја спољашње средине, њеног понашања и њеног генетског наслеђа. Заједничко за сва ова три фактора да они на један или други начин утичу на промене у енергетском уносу или пак промене у енергетској потрошњи.

Одређивање терапије за корекцију гојазности је у зависности од степена увећања телесне тежине, придружених коморбидитета и функционалних ограничења. Кључни терапијски приступи који имају довољно доказа у пракси за лечење гојазности су интервенције у животном стилу, медикаментозно лечење и примена баријатријске хирургије. Критеријуми које је поставио *FDA (Food and Drug Agency)* у САД за одобрење новог лека за терапијску употребу у гојазности захтевају да је лек након једногодишње употребе показао задовољавајуће сигурносне ефекте и да је група болесника која је третирана леком постигла снижење телесне тежине за 5% или више у односу на групу болесника која је третирана применом плацеба. Анализирајући прошлост и садашњост фармакотерапије гојазности очигледно је да досадашња и актуелна медикаментозна терапија гојазности не постиже терапијске резултате које омогућава баријатријска хирургија, па

* Овај рад је реализован захваљујући средствима са пројекта САНУ академика Драгана Мицића под називом „Контролни ендокринолошки механизми у регулацији телесне тежине у гојазних особа“.

¹ Медицински факултет Универзитета у Београду

² Одељење медицинских наука САНУ

³ Клиника за ендокринологију, дијабетес и болести метаболизма, Клинички центар Србије, Београд

је један од актуелних терапијских приступа покушај да се комбинује више различитих терапијских принципа. Претпоставља се да би у будућности комбинација лекова за лечење гојазности могла по својој ефикасности да постане конкуренција баријатријској хирургији у погледу ефикасности, сигурности и одрживости губитка телесне масе.

Кључне речи: гојазност, лоркасерин, фентермин, топирамат, налтрексон, бупропион, лираглутид

Телесна тежина једне особе зависи од утицаја спољашње средине, њеног понашања и њеног генетског наслеђа. Заједничко за сва ова три фактора да они на један или други начин утичу на промене у енергетском уносу или пак промене у енергетској потрошњи. Лечење гојазности је усмерено ка корекцији једног од два наведена механизма и базира се на редукцији уноса хране или апсорпцији хранљивих материја и на повећању енергетске потрошње у фази мировања или пак током физичких напора [1].

Одређивање терапије за корекцију гојазности зависи од степена увећања телесне тежине, придружених коморбидитета и функционалних ограничења. У савременој медицинској литератури постоји више терапијских водича који дају детаљна упутства о критеријумима за укључивање болесника, индикацијама за поједине видове терапије, контраиндикацијама и начинима како се процењује одговор на примењену терапију [2–4]. Кључни терапијски приступи који имају довољно доказа у пракси за лечење гојазности су интервенције у животном стилу, медикаментозно лечење и примена баријатријске хирургије. Интервенције у животном стилу подразумевају промене у понашању у исхрани и физичкој активности и ова врста терапијског приступа има ниску цену коштања, минималне компликације и представља неуроне. Били су предвиђени за краткотрајно лечење гојазности [6]. Почетни и саставни део свих даљих терапијских процедура у корекцији гојазности [5].

Медикаментозно лечење гојазности је почело у првој половини XX века применом тироксина и 2,4-динитрофенола али је њихова примена била обустављена због изазивања озбиљне хипертермије и тиротоксикозе. Недуго затим се појављују амфетамински препарати као што је *deoksiefedrin* и *dietilpropion* који смањују апетит стимулишући допамином и норадреналином анорексигене *POMC* (*proopiomelanocortin*) неуроне. Били су предвиђени за краткотрајно лечење гојазности [6].

Лекови намењени лечењу гојазности углавном интерферирају са механизмом који контролише апетит, са изузетком орлистата који има локално деловање на нивоу гастроинтестиналног тракта. Они остварују своје деловање примарно на нивоу *nucleus arcuatus* где стимулишу *POMC*

неуроне, који промовишу ситост [3]. У *nucleus arcuatusu* постоје два типа неурона који бивају инхибисани или побуђени од стране неуропептидних хормона у циркулацији и тако доводе до контроле енергетског баланса кроз регулацију контроле уноса хране и потрошње енергије [5]. Једна група неурона има ко-експресију *agouti-related peptida (AgRP)* и неуропептида *Y (NPY)* који повећавају унос хране, док другу групу неурона чине они који имају ко-експресију про-опиомеланокортина и кокаин- и амфетамин-регулисаног транскрипта који инхибишу унос хране [1]. Краткотрајна и дуготрајна енергетска равнотежа је под контролом координисане мреже централних и периферних сигнала који потичу од микробиома и ћелија пореклом из масног ткива, желуца, панкреаса и других органа. Други региони мозга утичу на контролу енергетског баланса кроз сензорне сигнале, сазнајне процесе, меморију, хедонистичке ефекте након конзумирања хране и пажњу [7].

Критеријуми које је поставио *FDA (Food and Drug Agency)* у САД за одобрење новог лека за терапијску употребу у гојазности захтевају да је лек након једногодишње употребе показао задовољавајуће сигурносне ефекте и да је група болесника које је третирана леком постигла снижење телесне тежине за 5% или више у односу на групу болесника која је третирана применом плацеба. Алтернативни критеријум је да у групи болесника која је третирана леком, треба да буде 35% оних који су изгубили $\geq 5\%$ од своје телесне тежине и да је то приближно двоструко више у односу на групу која је узимала плацебо [8].

Историја развоја примене медикаментозне терапије за лечење гојазности пуна је примера увођења лекова у терапију и затим њиховог повлачења са тржишта због појаве нежељених ефеката, првенствено са аспекта кардиоваскуларне сигурности. **Сибутрамин**, инхибитор поновног преузимања серотонина и норадреналина је типичан пример једног таквог лека. Сибутрамин делује као симпатомиметик, блокирајући неуронско преузимање излученог серотонина или норадреналина, што омогућава пролонгирану стимулацију периферних бета адренергичких рецептора који онда изазивају ситост. Лек је имао снажан аноректички ефекат и одобрен је за коришћење у САД и Канади 1997. а у Европи 1999, а његово коришћење у Европи и САД је окончано 2010. године када су утврђени нежељени кардиоваскуларни исходи у постмаркетиншкој студији *SCOUT* [9]. Током ове студије лек је примењиван код болесника са претходно постојећим кардиоваскуларним обољењем, што је иначе била контраиндикација за његову примену. На основу ових налаза регулаторне агенције су затражиле његово повлачење са тржишта што је произвођач и учинио.

Други лек који је недавно повучен са тржишта Европе где је био одобрен за употребу у 2006. години је **римонабант**, антагониста канабинодних-1 (*CB1*) рецептора који је доводио до снижења апетита. Његова

терапијска примена се заснивала на учешћу ендоканабиодног система у регулацији апетита а његово повлачење је уследило 2008. године на основу повећаног психијатријског морбидитета и тенденције за суициде код особа које су примењивале лек у премаркетиншким студијама [10]. Тренутно је одобрено 5 лекова од стране *FDA*, од којих два лека представљају комбинације терапијских принципа а три лека су појединачни терапијски принципи. Ти лекови су: орлистат, лоркасерин, лираглутид, комбинација фентермин и топирамат и комбинација налтрексон-бупропион.

Хронолошки први међу одобреним лековима је орлистат (*Xenical, Roche, Basel*, Швајцарска) који је регистрован за употребу у Европи 1998. године а у САД 1999. Механизам деловања орлистата је базиран на инхибицији ензима панкреасне липазе што доводи до редукције дигестије и снижења апсорпције масти за приближно 30%. Клиничка испитивања орлистата су показала да је његовом применом могуће постићи статистички значајно већи губитак телесне тежине (5,8 кг *vs* 3,0 кг; $p < 0,001$) у студији *XENDOS*, док је метаанализа 15 студија показала нешто мањи ефекат на снижење телесне тежине (2,9 кг односно 2,9% за период од 4 године) [11, 12].

Употреба орлистата доводи до појаве нежељених ефеката као што су појава абдоминалног бола, масних и течних столица уз појаву фекалне ургенције, што може да доведе до одустајања болесника од примене лека. Недавно су се појавиле и информације које указују на могућу хепатотоксичност орлистата [13], мада је то демантовано у неким од метаанализа [14].

Иако није установљена повезаност између деловања орлистата и евентуалне хепатотоксичности саветује се болесницима који се лече орлистатом да се у случају појаве жутице, свраба, малаксалости, тамне мокраће и светле столице јаве свом лекару. Такође се помиње већа учесталост оштећења бубрега, а могући механизам је повећана апсорпција оксалата услед малапсорпције липида. Не постоји ограничење у дужини примене орлистата али се код дуготрајније примене препоручује свакодневно узимање липосолубилних витамина чија је апсорпција компромитована због смањене ресорпције масти. Орлистат могу да користе и гојазна деца после 12 године живота [14].

Лоркасерин (*Belviq*) је произведен од стране произвођача *Arena Pharmaceuticals, San Diego*, САД и одобрен за употребу у САД 2012. године као први лек за дуготрајну употребу у гојазности. Лоркасерин делује на 5-хидрокситриптаминске 2Ц (5-*HT2C*) рецепторе да ослободе серотонин (5-*HT*) и инхибише накнадно преузимање серотонина [15] на аноректичним РОМС неуронима. Лоркасерин има ниску специфичност за 5-*HT2B* рецепторе (приближно за 100 пута нижу у односу на 5-*HT2C* рецепторе) те је стога примена лоркасериона удружена са ниским ризиком за узроковање срчаних абнормалности у околностима дуготрајне употребе. Током фазе III

клиничких студија са лоркасерином, констатован је губитак телесне тежине за 3–3,6% већи у односу на плацебо, док је 2,3 пута више болесника губило телесну тежину у односу на групу која је третирана плацебом [16]. У групи гојазних болесника коју су чинили болесници са дијабетесом дошло је до редукције гликолилизованог хемоглобина *HbA1c* за 0,5% [17].

Међутим, употреба лоркасерина није одобрена у Европи након саопштења од стране Европске медицинске агенције (ЕМЕА) у Европи 2013. године да корист од губитка телесне тежине не надмашује потенцијалне ризике при његовој употреби, па је апликација за његово одобрење повучена од стране произвођача. Ризици на које је ЕМЕА указала су могућност повећања учесталости психијатријских догађаја и појава валвулопатија и карциногенезе током фазе III клиничких студија.

Комбинација **фентермин-топирамат** (*QSYMIA*) са продуженим ослобађањем је развијена од стране произвођача *Vivus* (*Mountain View, California*, САД) и налази се на тржишту од 17. јула 2012. када је одобрена њена употреба од стране *FDA* за примену у САД. 18. октобра 2012. Комитет за медицинске продукте за коришћење у људи ЕМЕА је дао негативно мишљење о овом препарату у току 2012. и 2013. године, тако да није одобрен за употребу у Европи. Разлози за давање негативног мишљења су били са становишта сигурности примене лека у условима дуготрајне примене лека имајући у виду његово потенцијално деловање на срце, крвне судове, психијатријске и когнитивне поремећаје [15].

Појединачне компоненте обе комбинације су већ раније биле одобрене за терапијску употребу: фентермин у већим дозама за краткотрајну употребу у лечењу гојазности а топирамат за лечење епилепсије и мигрене. Механизам деловања овог препарата базиран је на фентермином посредовањем ослобађању катехоламина (допамина и норадреналина) у хипоталамусу и појачавању деловања гама аминокбутерне киселине од стране топирамата. Кључне клиничке студије у којима је ова терапијска комбинација испитивана у гојазних болесника су биле: *EQUATE*; *CONQUER*; *EQUIP i SEQUEL*. Лек је на тржишту понуђен у 4 различите терапијске комбинације фентермина и топирамата: 3,75 мг/23 мг; 7,5 мг/46 мг; 11,25 мг/69 мг и 15 мг/92 мг. У једногодишњој студији где је коришћена комбинација са 15 мг фентермина и 92 мг топирамата постигнута је редукција телесне тежине од 12,4% у односу на почетну телесну тежину [18]. У студији *SEQUEL* која је представљала продужетак студије *CONQUER*, потврђено је да је током двогодишњег трајања студије, ефекат комбинације фентермин-топирамат био одржив и конзистентан а болесници са новооткривеним типом 2 дијабетеса су постигли 76% редукције у условима примене максималне дозе [4].

Лек је контраиндикован за примену у трудноћи, јер топирамат може да доведе до појаве орофацијалног расцепа, па се уз лек у апотекама у

САД добија и посебна књижица са упутством о овој нежељеној појави и начинима контрацепције да би се спречила трудноћа током примене ове терапијске комбинације. У Европи је два пута подношена пријава за одобрење употребе лека на тржишту Европе (2012. и 2013) али је у оба пута ЕМЕА одбила његову примену због могућих нежељених дуготрајних ефеката на срце и крвне судове, као и психијатријске и когнитивне ефекте. Тренутно је у току студија (*AQCLAIM: Qsymia Cardiovascular morbidity and Mortality*) код болесника са кардиоваскуларним обољењем која треба да пружи одговоре на дуготрајне кардиоваскуларне исходе студије.

Налтрексон/бупропион је терапијска комбинација која је произведена од стране произвођача *Orexigen Therapeutics (La Jolla, California, САД)* и одобрена је за употребу у САД 2014. године и у Европи 2015. године. У САД се налази на тржишту под називом *Contrave* а у Европи под називом *Mysimba*. Комбинација ефеката ова два агенса доводи до наглашене редукције апетита и стимулације енергетске потрошње због тога што бупропион стимулише *РОМС* неуроне док налтрексон као антагониста опијатних рецептора блокира аутоинхибиторне ефекте ендогених опиоида које они секретују [19]. Подаци из студија фазе 3 указују да се применом комбинације бупропион/налтрексон постиже губитак телесне тежине након једногодишње примене који је за 3,2–5,2% већи у односу на групу код које је примењен плацебо [20].

Због потенцијалних нежељених ефеката на кардиоваскуларни систем, компанија *Orexigen* је започела студију *LIGHT* која је требало да да одговор по питању кардиоваскуларног исхода примене ове комбинације. Студија *LIGHT* је прерано прекинута, након обраде 25% укључених испитаника где је нађена редукција у броју нежељених кардиоваскуларних ефеката, што је било довољно регулаторним телима да одобре примену ове терапијске комбинације у САД и Европи. Накнадно је одлучено да се студија продужи и финални резултати студије се очекују 2022. године [15].

Лираглутид је аналог хуманог глукагону сличног пептида (*GLP-1*) који је развијен у данској фармацеутској компанији Ново Нордиск за лечење дијабетеса, јер доводи до стимулације глукозо-зависне стимулације инсулина и значајне супресије лучења инсулина. На основу спроведених клиничких истраживања лек је у дози до 1,8 мг одобрен у Европи од стране ЕМА 2009 и FDA у САД 2010 за лечење дијабетеса типа 2.

GLP-1 је полипептид састављен од 31 аминокиселине који се синтетише у ентероендокриним Л ћелијама терминалног илеума. Активира се након везивања за *GLP-1R*. Присуство рецептора за *GLP-1*, осим у гастроинтестиналном систему, показано је и у пределу центара за ситост и глад у централном нервном систему. Везивањем *GLP-1* аналога за ове рецепторе долази до редукције апетита и смањења уноса хране, што доводи

до смањења телесне тежине [21]. Због својих централних и периферних плејотропних ефеката, *GLP-1* је потентни инкретин који је примењен у лечењу гојазних и предгојазних особа које болују од дијабетеса типа 2 [22].

Лираглутид у дози од 3,0 мг је први *GLP-1* аналог који је одобрен за терапију гојазности и прекомерне телесне тежине. Лираглутид од 3,0 мг (комерцијални назив *Saxenda*) је одобрен за терапију гојазности у САД у децембру 2014. и у Европи од марта 2015. Примењује се као додаток дијети са редукованим бројем калорија и повећаном физичком активношћу у особа са индексом телесне масе већим или једнаким од 30 кг/м² или 27 кг/м² уз више од једног коморбидитета који се односи на гојазност [23].

Препорука *FDA* за прекид терапије лираглутидом је смањење телесне тежине које је мање од 4% после 16 недеља терапије, док *EMA* препоручује прекид терапије ако је то смањење мање од 5%, након 12 недеља терапије. Примена лираглутида је контраиндикована у трудноћи, код особа са породичном анамнезом о постојању медуларног карцинома штитасте жлезде као и код особа са мултиплом ендокрином неоплазијом типа 2. У бројним студијама фазе III које су спроведене код недијабетесних гојазних болесника, особа са претераном телесном тежином са најмање једним коморбидитетом везаним за телесну тежину (*SCALE Obesity and Prediabetes*; *SCALE Maintenance*), недијабетесних особа са опструктивном слип апнејом / *SCALE OSA*) и гојазних особа са типом 2 дијабетеса (*SCALE diabetes*) установљена је терапијска ефикасност лираглутида у дози од 3 мг једанпут дневно као додаток на редуccionу дијету и повећану физичку активност у терапији повећане телесне тежине [23].

ЛЕКОВИ ЗА ЛЕЧЕЊЕ ДИЈАБЕТЕСА СА ЕФЕКТОМ РЕДУКЦИЈЕ ТЕЛЕСНЕ МАСЕ

Метформин (1,1 – диметил-бигванид) се на тржишту налази више од 50 година и лек је прве линије за лечење типа 2 дијабетеса. Током *Diabetes Prevention Programa (DPP)* у САД примена метформина у дози од 1700 мг дневно довела је до губитка од 2,9 кг током три године примене што је било значајно више у односу на губитак од 0,42 кг у контролној групи. Овај ефекат метформина на снижење телесне масе се одржавао у периоду од 8 година. У последњих неколико година направљен је значајан напредак у разумевању механизма деловања метформина на редуccionу телесне масе тако да се данас сматра да метформин остварује свој ефекат на редуccionу телесне масе преко путева за контролу апетита у мозгу и утицаја на сигнале пореклом из црева и масног ткива [24].

Метформин доводи до губитка телесне масе тако што делујући на централни нервни систем у коме узрокује смањење АМПК (аденозинмонофосфат киназа) активности смањује унос хране. Смањена активност АМПК доводи до снижења експресије *NPY* (орексигени сигнал) и повећања експресије *POMC* (анорексигени сигнал). Метформин додатно доводи до редукције уноса хране преко побољшања сензитивности за лептин и инсулин, повећања нивоа *GLP-1* и деловања на цревну флору. Повећање оксидације масти и снижење синтезе липида под деловањем лептина доводи до редукције ектопичних депоа масти, што доприноси губитку телесне масе.

Смањење телесне масе на метформину је умерено и од монотерапије не може да се очекује значајније смањење масне масе тела. Метформин има плејотропне ефекте који имају позитивно дејство на коморбидитете гојазности као што су синдром полицистичних јајника, протромботично стање и хипертензија [25].

Инхибитори котранспортера 2 за натријум и глукозу (*SGLT2 inhibitors*), инхибишу реасорпцију глукозе и олакшавају уринарну екскрецију глукозе делујући на проксималне бубрежне тубуле. Код здравих особа, које не болују од дијабетеса, дневни транспортни капацитет проксималних бубрежних тубула је око 500 г глукозе. При гликемији између 10 и 11 ммол/л се појављује гликозурија јер тај ниво гликемије премашује бубрежни капацитет за реасорпцију глукозе. Ови терапијски агенси делују независно од нивоа инсулина, инсулинске резистенције и евентуалног оштећења функције бета ћелија.

Гликозурија као терапијски принцип *SGLT2* инхибитора резултује негативним енергетским билансом. Повећани енергетски губитак гликозуријом доводи до разградње масти и смањења количине масног ткива у организму, што за последицу има смањење телесне масе око 3 до 4 кг, а у поређењу са препаратом сулфонилуреје смањење телесне масе је просечно 4,6 кг за 52 недеље. Гликозурија изазвана *SGLT2* инхибиторима код пацијената са типом 2 дијабетеса снижава ниво мокраћне киселине и повољно делује на хиперурикемију, једну од компоненти метаболичког синдрома. Ови агенси олакшавају екскрецију натријума и смањују крвни притисак и гломеруларну филтрацију код пацијената код којих постоји хиперфилтрација услед хипертензије. Просечно смањење систолног крвног притиска је 5–6 ммХг. У четвртом стадијуму бубрежне инсуфицијенције, просечно смањење крвног притиска применом ових лекова износи око 11 ммХг. *SGLT2* инхибитори имају повољан ефекат на инсулинску резистенцију, повећану телесну масу, кардиоваскуларни ризик, артеријску крутост и хипертензију. Ефекат *SGLT2* инхибитора на липидни профил се огледа у смањењу ЛДЛ холестерола и триглицерида као и у повећању концентрације ХДЛ холестерола [26].

ЛЕКОВИ У РАЗВОЈУ

Цетилистат је први пут развијен у Великој Британији, потом у Холандији (*Norgine*) и Јапану (*Takeda*). Механизам дејства је исти као дејство орлистата – инхибиција панкреасне липазе. Након 12 недеља је просечно смањење телесне масе 3,3–4,1 кг са гастроинтестиналним нуспојавама. У Јапану је одобрен 2013, а у Европи и САД још чека одобрење.

Бупропион/зонисамид је инхибитор митохондријалне карбоанхидразе. У II фази студије комбинација бупропион/зонисамид је након 12 недеља показала смањење телесне масе 7,2 кг, док је са зонисамидом као монотерапијом постигнуто смањење 2,9 кг. Нуспојаве терапије бупропион/зонисамид су главобоља, мучнина и несаница.

Белонариб је инхибитор метионин аминоксидазе 2 (*MetA2*). Ово је први лек за лечење гојазности развијен од стране Загфен-а који се примењује субкутано. Након 12 недеља примене белонариба, у II фази студије, испитаници који су примали дозу од 0,6 мг, смањили су телесну масу 5,5 кг. Доза од 1,2 мг је показала смањење од 6,9 кг, а дозом од 2,4 мг је постигнуто смањење телесне масе 10,9 кг. Испитаници који су добијали плацебо су постигли смањење телесне масе 0,4 кг и разлика међу групама је била високо статистички значајна. Белонариб се добро подноси иако је пријављено више поремећаја сна и гастроинтестиналних сметњи у односу на групу са плацебом. Нуспојаве испитаника на белонарибу су углавном биле благе, пролазног карактера и дозно зависне. Један број испитаника који су примали највећу дозу лека је одустао од даљег учешћа у студији због нуспојава [22].

Анализирајући прошлост и садашњост фармакотерапије гојазности очигледно је да досадашња и актуелна медикаментозна терапија гојазности не постиже терапијске резултате које омогућава баријатријска хирургија, па је један од актуелних терапијских приступа покушај да се комбинује више различитих терапијских принципа. Претпоставља се да би у будућности комбинација лекова за лечење гојазности могла по својој ефикасности да постане конкуренција баријатријској хирургији у погледу ефикасности, сигурности и одрживости губитка телесне масе. Наговештај таквог терапијског приступа представља развој пептида са снажним и уравнотеженим коагонизмом на оба рецептора за инкретине: *GLP-1* и глукозо-зависном инсулинотропном полипептиду (*GIP*) који је експериментално испитан на анималним и хуманим субјектима у гојазности [1]. Такође је све актуелнији могући терапијски принцип утицај на „браунизацију“ беж адипоцита што би повећало енергетску потрошњу. Фактори који повећавају активност браон адипоцита су тироидни хормони, катехоламини, глукагон и фибробластни фактор раста-21 (*FGF-21*) као

и $\beta 3$ агониста мирабергрон што их чини интересантним за терапијску манипулацију [27].

Занимљив је концепт „пилула за вежбање“ (*exercise pills*) које имитирају ефекат физичке активности у организму и предвиђене су за гојазне особе које немају довољну физичку активност. Тренутно су потенцијални састојци овог терапијског принципа подељени у три групе: хормони (*irisin*, *MOTS-c*), фармаколошки агенси (*AICAR*, *GW501516*, *GSK4716*, *SR9009*) и фитохемикалије (ресфератрол и епикатехин). Иако ни један од наведених фармакотерапијских агенаса не може у потпуности да замени физичку активност, сваки од њих покреће одређени механизам транскрипционе регулације који имитира повољне ефекте вежбања [28].

ЛИТЕРАТУРА

- [1] B. J. Jones and S. R. Bloom, “The New Era of Drug Therapy for Obesity: The Evidence and the Expectations”, *Drugs*, vol. 75, no. 9, pp. 935–45, Jun. 2015.
- [2] V. Yumuk, C. Tsigos, M. Fried, K. Schindler, L. Busetto, D. Micic, H. Toplak, and Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity, “European Guidelines for Obesity Management in Adults”, *Obes. Facts*, vol. 8, no. 6, pp. 402–424, Dec. 2015.
- [3] C. M. Apovian, L. J. Aronne, D. H. Bessesen, M. E. McDonnell, M. H. Murad, U. Pagotto, D. H. Ryan, C. D. Still, and Endocrine Society, “Pharmacological management of obesity: an endocrine Society clinical practice guideline”, *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 100, no. 2, pp. 342–62, Feb. 2015.
- [4] W. T. Garvey, D. H. Ryan, M. Look, K. M. Gadde, D. B. Allison, C. A. Peterson, M. Schwiers, W. W. Day, and C. H. Bowden, “Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study”, *Am. J. Clin. Nutr.*, vol. 95, no. 2, pp. 297–308, Feb. 2012.
- [5] S. B. Heymsfield and T. A. Wadden, “Mechanisms, Pathophysiology, and Management of Obesity”, *N. Engl. J. Med.*, vol. 376, no. 3, pp. 254–266, Jan. 2017.
- [6] E. Colman, “Food and Drug Administration’s Obesity Drug Guidance Document: a short history”, *Circulation*, vol. 125, no. 17, pp. 2156–64, May 2012.
- [7] A. A. van der Klaauw and I. S. Farooqi, “The hunger genes: pathways to obesity”, *Cell*, vol. 161, no. 1, pp. 119–32, Mar. 2015.
- [8] S. Z. Yanovski and J. A. Yanovski, “Long-term Drug Treatment for Obesity”, *JAMA*, vol. 311, no. 1, pp. 74–86, Jan. 2014.
- [9] W. P. T. James, I. D. Caterson, W. Coutinho, N. Finer, L. F. Van Gaal, A. P. Maggioni, C. Torp-Pedersen, A. M. Sharma, G. M. Shepherd, R. A. Rode, C. L. Renz, and SCOUT Investigators, “Effect of sibutramine on cardiovascular outcomes in overweight and obese subjects”, *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 10, pp. 905–17, Sep. 2010.

- [10] R. Christensen, P. K. Kristensen, E. M. Bartels, H. Bliddal, and A. Astrup, "Efficacy and safety of the weight-loss drug rimonabant: a meta-analysis of randomised trials", *Lancet*, vol. 370, no. 9600, pp. 1706–1713, Nov. 2007.
- [11] J. S. Torgerson, J. Hauptman, M. N. Boldrin, and L. Sjöström, "XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients", *Diabetes Care*, vol. 27, no. 1, pp. 155–61, Jan. 2004.
- [12] D. Rucker, R. Padwal, S. K. Li, C. Curioni, and D. C. W. Lau, "Long term pharmacotherapy for obesity and overweight: updated meta-analysis", *BMJ*, vol. 335, no. 7631, pp. 1194–1199, Nov. 2007.
- [13] D. Sall, J. Wang, M. Rashkin, M. Welch, C. Droege, and D. Schauer, "Orlistat-induced fulminant hepatic failure", *Clin. Obes.*, vol. 4, no. 6: pp. 342–347, Oct. 2014.
- [14] M. Morris, P. Lane, K. Lee, and D. Parks, "An integrated analysis of liver safety data from orlistat clinical trials", *Obes. Facts*, vol. 5, no. 4, pp. 485–94, 2012.
- [15] D. Haslam, "Weight management in obesity – past and present", *Int. J. Clin. Pract.*, vol. 70, no. 3, pp. 206–217, Mar. 2016.
- [16] M. C. Fidler, M. Sanchez, B. Raether, N. J. Weissman, S. R. Smith, W. R. Shanahan, C. M. Anderson, and BLOSSOM Clinical Trial Group, "A one-year randomized trial of lorcaserin for weight loss in obese and overweight adults: the BLOSSOM trial", *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, vol. 96, no. 10, pp. 3067–77, Oct. 2011.
- [17] P. M. O'Neil, S. R. Smith, N. J. Weissman, M. C. Fidler, M. Sanchez, J. Zhang, B. Raether, C. M. Anderson, and W. R. Shanahan, "Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study", *Obesity (Silver Spring)*, vol. 20, no. 7, pp. 1426–36, Jul. 2012.
- [18] K. M. Gadde, D. B. Allison, D. H. Ryan, C. A. Peterson, B. Troupin, M. L. Schwiers, and W. W. Day, "Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial", *Lancet (London, England)*, vol. 377, no. 9774, pp. 1341–52, Apr. 2011.
- [19] F. L. Greenway, M. J. Whitehouse, M. Guttadauria, J. W. Anderson, R. L. Atkinson, K. Fujioka, K. M. Gadde, A. K. Gupta, P. O'Neil, D. Schumacher, D. Smith, E. Dunayevich, G. D. Tollefson, E. Weber, and M. A. Cowley, "Rational Design of a Combination Medication for the Treatment of Obesity", *Obesity*, vol. 17, no. 1, pp. 30–39, Jan. 2009.
- [20] T. A. Wadden, D. S. West, R. H. Neiberg, R. R. Wing, D. H. Ryan, K. C. Johnson, J. P. Foreyt, J. O. Hill, D. L. Trencce, and M. Z. Vitolins, "One-year weight losses in the Look AHEAD study: factors associated with success", *Obesity (Silver Spring)*, vol. 17, no. 4, pp. 713–22, 2009.
- [21] J. van Can, B. Sloth, C. B. Jensen, A. Flint, E. E. Blaak, and W. H. M. Saris, "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)*, vol. 38, no. 6, pp. 784–93, Jun. 2014.
- [22] A. Anandhakrishnan and M. Korbonits, "Glucagon-like peptide 1 in the pathophysiology and pharmacotherapy of clinical obesity", *World J. Diabetes*, vol. 7, no. 20, p. 572, Dec. 2016.

- [23] K. Fujioka, "Current and emerging medications for overweight or obesity in people with comorbidities", *Diabetes, Obes. Metab.*, vol. 17, no. 11, pp. 1021–1032, Nov. 2015.
- [24] Diabetes Prevention Program Research Group, "Long-term safety, tolerability, and weight loss associated with metformin in the Diabetes Prevention Program Outcomes Study", *Diabetes Care*, vol. 35, no. 4, pp. 731–7, Apr. 2012.
- [25] S. K. Malin and S. R. Kashyap, "Effects of metformin on weight loss: potential mechanisms", *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes. Obes.*, vol. 21, no. 5, pp. 323–9, Oct. 2014.
- [26] F. M. Hasan, M. Alsahli, and J. E. Gerich, "SGLT2 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes", *Diabetes Res. Clin. Pract.*, vol. 104, no. 3, pp. 297–322, Jun. 2014.
- [27] R. J. Rodgers, M. H. Tschop, and J. P. H. Wilding, "Anti-obesity drugs: past, present and future", *Dis. Model. Mech.*, vol. 5, no. 5, pp. 621–626, Sep. 2012.
- [28] S. Li and I. Laher, "Exercise Pills: At the Starting Line", *Trends Pharmacol. Sci.*, vol. 36, no. 12, pp. 906–917, Dec. 2015.

Dragan Micić, Snežana Polovina

PHARMACOTHERAPY OF OBESITY

S u m m a r y

Body weight of a person depends on environment influence, behavior and genetic factors. Every one of these factors has an impact on energy expenditure or energy storage.

Choice of therapy depends on the degree of obesity, existance of obesity related comorbidities and functional limitations. The basic therapeutic approach is dietary regimen, change of life style, drugs for obesity and bariatric surgery. FDA (Food and Drug Administration, USA) set up a criteria for the obesity medicine that could appear on the market. The main criteria is safety and the second one is to achieve body weight reduction at least 5% higher than placebo, after one year administration of the drug.

If we analyzed the past and the present of pharmacotherapy of obesity, it is obvious that actual medicament therapy is less efficient than bariatric surgery, and therefore one of possible further therapeutic approaches is to combine some of different therapeutic principles.

In the future, combination of the drugs could be competitive therapeutic approach to bariatric surgery in term of efficacy, safety and maintenance of weight loss.

Key words: obesity, lorcaserin, fentermin, topiramate, naltrexone, bupropion, liraglutide