Povezanost debljine i gastrointestinalnih hormona

Miljančić, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2014

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:522510

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

zir.nsk.hr

DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Miljančić

Povezanost debljine i gastrointestinalnih hormona

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU

MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Miljančić

Povezanost debljine i gastrointestinalnih hormona

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za endokrinologiju i bolesti metabolizma, na Sveučilišnoj Klinici „Vuk Vrhovec“, KB „Merkur“, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu pod vodstvom prof.dr.sc. Lee Smiričić-Duvnjak i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.

Mentor: prof.dr.sc. Lea Smiričić-Duvnjak

Sadržaj

SAŽETAK I

SUMMARY II

1.UVOD 1

2. PRETILOST 2

3. MEHANIZAM GLADI I SITOSTI 5

4.1. GLP-1 9

4.2. PEPTID YY 11

4.3. OXINTOMODULIN 13

4.4. GRELIN 14

4.5. OSTALI GASTROINTESTINALNI HORMONI 15

5. GASTROINTESTINALNI HORMONI I TERAPIJA PRETILOSTI 17

6. ZAKLJUČAK 20

7. ZAHVALA 22

8. LITERATURA 23

9. ŽIVOTOPIS 26

SAŽETAK

U posljednjih nekoliko godina zabilježen je nagli porast incidencije pretilosti i posljedično tome došlo je do porasta rizika razvoja pratećih komorbiditeta kao što su šećerna bolest, ishemička bolest srca, moždani udar i karcinom. Prema podacima iz WHO (World Health Organization) čak 35% odraslih ima prekomjernu tjelesnu težinu, a 11% svjetske populacije je pretilo. Razumijevanje fiziološkog procesa hranjenja i regulacije apetita važno je za razumijevanje poremećaja u regulaciji apetita koji dovode do pretilosti, što može dovesti do rješavanja ovog problema kroz razvoj terapije.

Regulacija apetita odvija se preko crijevno-moždane osi. Ta os povezuje gastrointestinalni (GI) trakt sa centrima za regulaciju apetita u mozgu preko endokrine i neuralne komponente. Neuralnu komponentu čine vlakna n.vagusa koji prenosi informacije do moždanog debla, a endokrinu komponentu čine hormoni izlučeni iz GI trakta koji prenose informacije do arcuatne jezgre (ARC) hipotalamusa. Hipotalamus ima ključna ulogu u integraciji informacija i regulaciji apetita. GI hormoni se izlučuju iz GI trakta kao odgovor na unesene nutrijente. Najvažniji hormoni u regulaciji apetita su GLP-1, PYY, PP i OXM koji djeluju na anoreksigene (oni koji smanjuju apetit) neurone ARC, te tako izazivaju osjećaj sitosti i posljedično dolazi do smanjenja apetita. Jedini oreksigeni hormon je grelin, on svojom stimulacijom oreksigene (oni koji povećavaju apetit) populacije neurona ARC hipotalamusa povećava apetit. Nove spoznaje o GI hormonima stvaraju mogućnost razvoja uspješna terapije pretilost koja može pomoći u gubitku težine zajedno sa životnim promjenama.

Ključne riječi: pretilost, regulacija apetita, GLP-1, OXM, PYY, grelin

SUMMARY

In recent years the incidence of obesity has become significantly greater and consequently there was an increase in the incidence of associated comorbidities such as diabetes mellitus, ischemic heart disease, stroke and cancer. According to the WHO (World Health Organization) as much as 35% of adults are overweight, and 11% of the world population is obese. Understanding of the physiological process of feeding and appetite regulation is important for understanding the regulation of appetite disorders leading to obesity, which can lead to solving this problem through the development of therapies.

The regulation of appetite occurs via gut-brain axis. The axis links the gastrointestinal (GI) tract with appetite regulation centers in the brain via the endocrine and neural components. Neural component consists of fiber vagus nerve that conveys information to the brainstem, and the endocrine component consists of hormones secreted from the GI tract that transmit information to the arcuate nucleus (ARC) of the hypothalamus. The hypothalamus plays a key role in the integration of information and the regulation of appetite. GI hormones are secreted from the GI tract in response to the input of nutrients. The most important hormones in the regulation of appetite are GLP-1, PYY, PP and OXM which effect anorexigenic (those that reduce appetite) ARC neurons, and thus cause a feeling of satiety and, consequently, a decrease in appetite. The only orexigenic hormone is ghrelin, which stimulates orexigenic (those that increase appetite) population of ARC neurons of the hypothalamus and increases appetite. New insights on the GI hormones create the opportunity to develop a successful obesity treatment that can help in weight loss along with life's changes.

Key words: obesity, appetit, regulation, GLP-1, OXM, PYY, Ghrelin

1.UVOD

Unatoč značajnom napretku u razumijevanju fiziološkog mehanizma regulacije tjelesne težine i potrošnje energije, pretilost i dalje ostaje jedan od najvećih globalnih zdravstvenih izazova današnjeg doba sa nizom vaskularnih, metaboličkih i psihosocijalnih posljedica. Prekomjerna težina i pretilost povezuju se sa povećanim rizikom za razvoj dijabetesa, koronarne bolesti srca i hipertenzije pojedinca (1).

Tjelesna težina regulirana je složenim homeostatskim mehanizmom. Pretilost je stanje u kojem unos energije kronično premašuje energetsku potrošnju i samo mala neusklađenost (manje od 0.5 %) unosa kalorija iznad potrošnje dovodi do debljanja. Rastuća prevalencija pretilosti rezultat je promjene okoliša i načina života, kao što je brzo dostupna kalorijski bogata hrana i smanjene potrebe za fizičkom aktivnošću. Osim lokalnih parakrinih djelovanja i perifernih endokrinih efekata posredovanih kroz krvotok, gastrointestinalni (GI) hormoni imaju glavnu ulogu u prenošenju informacija o stanju dostupnosti nutrijenata centrima za regulaciju apetita smještenim u hipotalamusu i moždanom deblu. Hormoni su zbog svog fiziološkog djelovanja u regulaciji apetita jako zanimljiva meta u razvoju terapije za liječenje pretilosti (1).

2. PRETILOST

Prekomjerna tjelesna težina i pretilost definiraju se kao abnormalno ili ekscesivno nakupljanje masti koja predstavlja rizik za zdravlje pojedinca (2). Gruba populacijska mjera za procjenu prekomjerne težine i pretilosti u odraslih je indeks tjelesne mase (eng. Body mass index.,krat.BMI). Računa se na temelju tjelesnu težine pojedinca podjelom sa kvadratom visine u metrima. BMI procjenjuje koliko tjelesna težina pojedinca odstupa od onoga što je normalno i poželjno za osobu njegove visine (3). WHO smatra BMI < 18.50 kg/m² kao pothranjenost, BMI 18.5 – 25 kg/m² kao prekomjernu tjelesnu težinu, BMI >30kg/m² pretilošću , a BMI >40 kg/m² smatra se morbidnom pretilošću (2).

TABLICA 1. BMI [kg/m²] (2)

POTHRANJENOST	**<18.50**
NORMALNA TEŽINA	18.50 – 24.99
PREKOMJERENA TEŽINA	>25.00
PRETILOST	>30.00

Izvor: WHO

TABLICA 2. OBUJAM STRUKA [cm](2)

MUŠKARCI	ŽENE
>102 cm	>88 cm

Izvor: WHO

Prevalencija pretilosti u svijetu se udvostručila od 1980. i sada je jedna od pet glavnih uzroka bolesti koje se mogu prevenirati. U 2008. Više od 1.4 milijarde odraslih osoba (32 % starijih od 20 godina) imali su prekomjernu tjelesnu težinu, a 200 milijuna muškaraca i 300 milijuna žena bili su pretili (11%)(2). Zastrašujuća je činjenica da je 2011. 40 milijuna djece imalo prekomjernu tjelesnu težinu (2). Najmanje 2.8 milijuna smrti odraslih svake godine uzrokovana je prekomjernom težinom i pretilošću. Važno je napomenuti da se 44% dijabetesa, 23% ishemijskih bolesti srca i 7-41% određenih karcinoma prepisuje prekomjernoj težini i pretilosti (2).

Glavni uzrok povećane težine je energetska neravnoteža između unosa kalorija i potrošnje kalorija. Globalizacijom i razvojem industrije ljudi su počeli konzumirati sve više industrijski prerađene hrane koja je postala energetski jako bogata, ponajviše zbog velike količine zasićenih mast i šećera. Također smanjila se tjelesna aktivnost, ponajviše zbog prelaska na sjedilački način života. Promjena prehrane i nedostatka tjelesne aktivnosti dovele su do ubrzanog porasta pretilosti i svih njezinih posljedica. Povećani BMI veliki je faktor rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti (bolesti srca), dijabetes, osteomuskularnih promjene (osteoartritis) i karcinoma (endometrija, dojke i kolona). Rizik za ove bolesti raste sa povećanjem BMI (1).

Pretilost i prekomjerna težina, kao i njihova povezanost sa drugim bolestima u velikoj se mjeri mogu prevenirati. U postupku rješavanja epidemije pretilosti trebali bi sudjelovati pojedinci, ali i cijela zajednica. Sam pojedinac trebao bi promijeniti način život, a to su uključeni promjena prehrane i povećanje tjelesne aktivnosti. Zajednica treba biti potpora pojedincu da on ostvari poboljšanje kvalitete života i svojeg zdravlja (2).

Povećani val pretilosti traži efikasnu terapiju, koja je danas unatoč mnogim istraživanjima još jako ograničena. Terapijske mjere ograničene su na promjenu životnih navika (dijeta, tjelovježba, bihevioralna terapija), farmakoterapija (orlistat i sibutramin), te kirurški pristup. Promjena životnih navika i terapija lijekovima rezultiraju skromnim gubitkom težine od 5-10 %, meta-analize pokazuju gubitak od 2.5 kg na 24 mjeseca kod provođenja dijete, tjelovježbe i promjene navika, a 2.8 kg u usporedbi oristata i placeba. Osim gubitka težine veliki izazov je održavanje izgubljene težine. Dugoročno jedna do dvije trećine osoba na dijeti vrati i veću težinu nego koju je izgubila (3).

Jednim od najefikasniji način gubitka kilograma je kirurškim postupcima. Gubitak težine je u rasponu od 12 -39 % od težine prije operacije ili 40 – 71 % od viška težine. Još važnije je da se kirurškim pristupom održava izgubljena težina i da ima poboljšanja u bolestima koje su bile uzrokovane pretilošću (3). Zbog efikasnosti, broj operacija bariatrične kirurgije eksponencijalno raste. Mehanizmi odgovorni za ovako impresivan gubitak težine još se istražuju. Za GI hormone, kao što su glukagonu sličan peptid-1 (GLP-1), peptid YY (PYY), oxintomodulin (OXM), pankreatični peptid (PP) i grelin, smatra se da imaju važnu ulogu u gubitku i održavanju tjelesne težine

operiranih osoba (3). Novije studije usmjerene su na uspoređivanje pacijenata nakon bariatrične operacije. Garner i sur. uspoređivali su dvije skupine operiranih osoba, razvrstane na temelju njihovog gubitka težine. Jedna grupa bila je ona koja je nakon bariatrične operacije izgubila više od 25% svoje mase, a druga grupa bila je sa gubitkom mase većim od 40% u razdoblju od tri godine. Također su uspoređivali kontrolnu skupinu kojoj je BMI bio veći od 40 kg/m² sa grupom koja je bila operirana. Mjerenja razina crijevnih hormona pokazale su rani odgovor GLP-1 nakon obroka, koji je bio značajno viši kod operiranih osoba i to kod onih sa većim gubitkom težine. Razina PYY također je bila viša kod operiranih u usporedbi na kontrolu, a zanimljivo je da je kontrola imala višu bazalnu vrijednost. Grelin je bio suprimiran kod onih sa najvećim gubitkom težine, a gotovo bez smanjenja kod onih sa manjim gubitkom težine i kontrolom (4). Bariatrična kirurgija ima potencijal da nam u budućnosti pokaže na koje se hormone i receptore moramo orijentirati za razvoj lijekova za liječenje pretilosti, koji će biti uspješni i imati što manje štetnih posljedica za pojedince (3). Napredak u razumijevanju fiziološkog mehanizma u regulaciji apetita trebao bi pomoći sa razvojem farmakološkog pristupa za terapiju pretilosti. Spoznaja o tome kako hormoni koji su izlučeni poslije obroka iz crijeva međusobno djeluju sa regijama u mozgu koje moduliraju apetit mogu biti kamen temeljac za razvoj terapije za liječenje pretilosti (1).

3. MEHANIZAM GLADI I SITOSTI

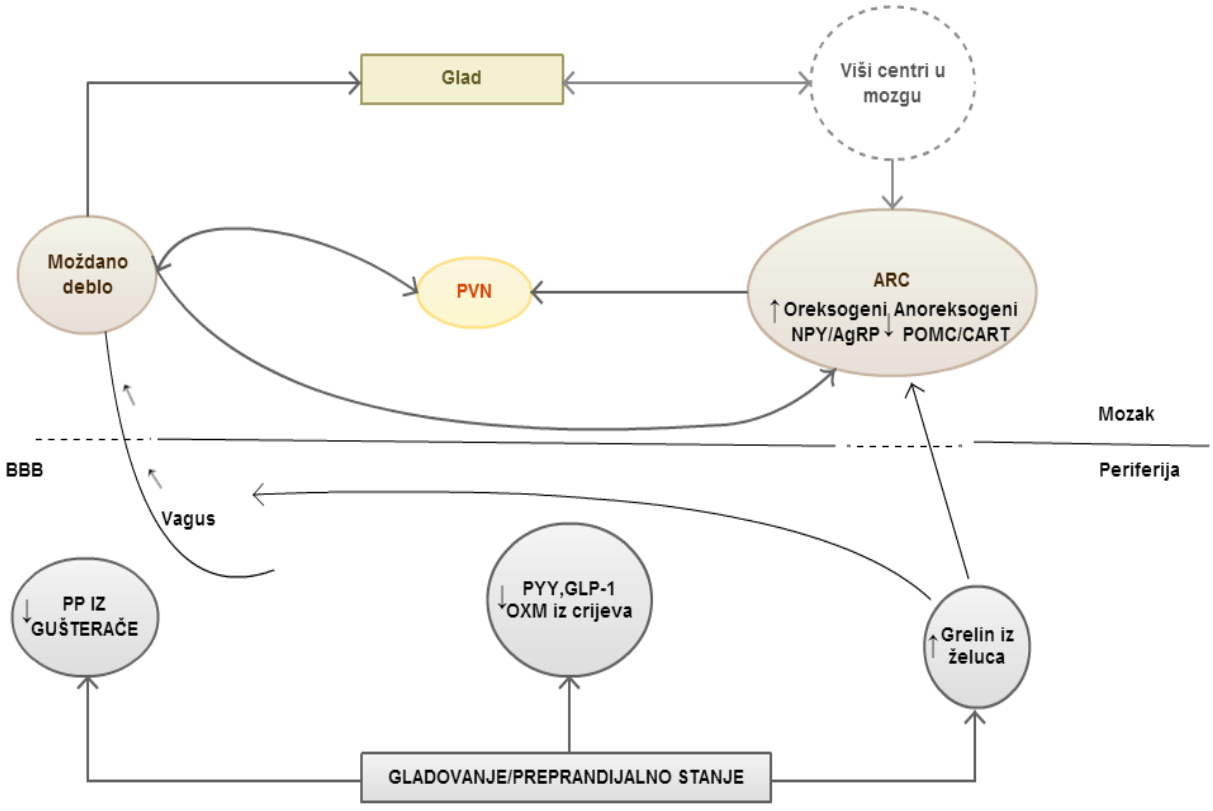
Komunikacija između gastrointestinalnog (GI) trakta i središnjeg živčanog sustava (CNS) formira ključnu komponentu puta regulacije apetita. Uspostavljena crijevno-moždana os ostvaruje se prijenosom informacija iz GI trakta preko živčane komponente (n.vagus) i hormonalne komponente (GI hormoni) u centre u mozgu (moždano deblo, hipotalamus, viši centri u kori velikog mozga). Uloga te osi je regulacija unosa hrane, apetita i sitosti (5). Hipotalamus i moždano deblo dva su najvažnija centra u mozgu koja sudjeluju u regulaciji homeostaze energije u organizmu i regulaciji apetita. Oba centra primaju sa periferije informacije o dostupnosti ili nedostatku nutrijenata, signal sa periferije integrira se sa signalom iz viših moždanih centara, te oni zajedno reguliraju apetit i trošak energije (6).

Apetit je reguliran osjećajem gladi i sitosti. Najvažniji hormoni za osjećaj gladi su grelin i motilin, a najvažniji hormoni odgovorni za osjećaj sitosti su (GLP-1), (PYY) i (OXM). Pokretačka sila za osjećaj gladi nastaje u želucu, tijekom gladovanja kontrakcije gladi dolaze u kombinaciji sa emocionalno neugodnim osjećajem gladi. Grelin je oreksigeni hormon koji svojim djelovanjem na centre u CNS potiče na unos hrane u organizam, njegova funkcija otkrivena je mjerenjem njegove koncentracije u trenutku kad je osoba signalizirala da osjeća glad. Neposredno izvađena krv pokazivala je znatno veću koncentraciju grelina nego u stanju izostanka istog osjećaj. Mjerenjima se pokazalo da su ispitanici osjetljivi na stimulirajuće djelovanje grelina, no kod pretile osobe osjetljivost je bila znatno veća, te se smatra da zbog toga pretile osobe unose znatno više hrane, te to posljedično dovodi do pretilost (7).

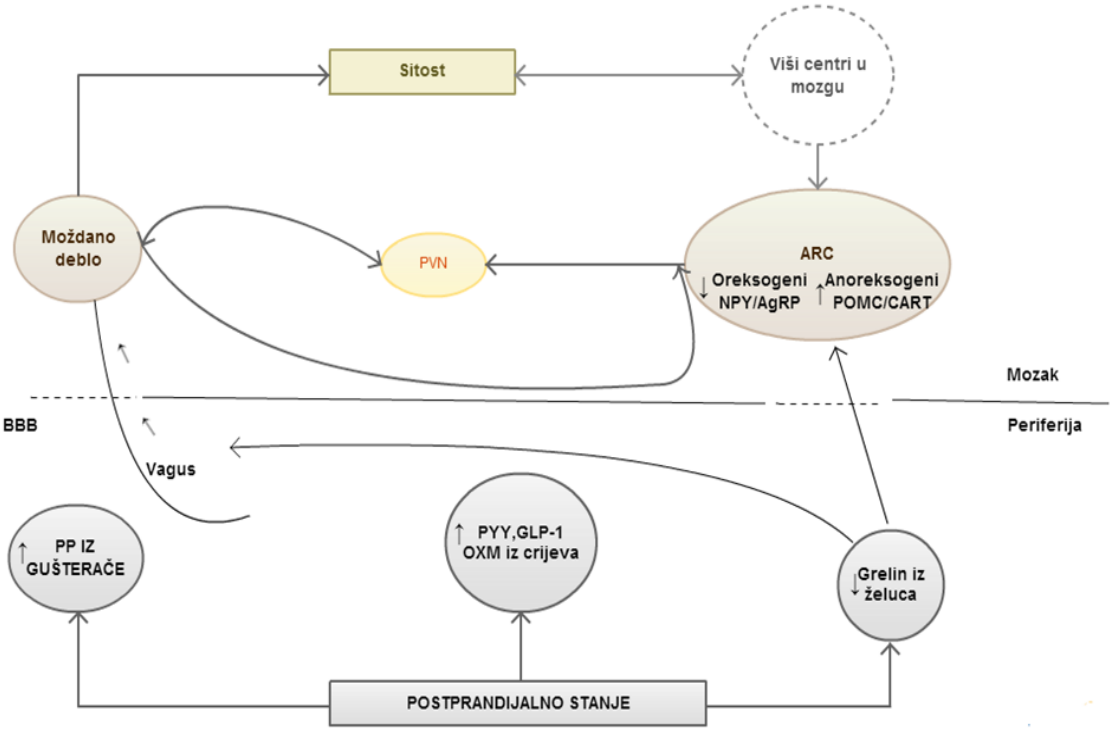
Mehanizam signalizacije gladi grelinom smatra se osnovnim signalom stimulacije apetita. Grelin se u trenutku osjećaja gladi otpušta iz probavnog sustava, te krvotokom putuje do hipotalamusa, gdje djeluje na arcuatnu jezgru (ARC). ARC u hipotalamusu sastoji se od dvije populacije neurona odgovornih za regulaciju apetita. Jedni su oreksogini (apetit stimulirajući) neuroni, a drugi anoreksigeni (apetit inhibirajući) neuroni. ARC je smještena izvan krvno-moždane barijere pa je lako dostupna cirkulirajućim hormonima. Grelin u ARC djeluje na apetit-stimulirajuće neuropeptide Y(NPY) i agouti-povezani peptid (AgRP), koji će nakon oslobađanja

vezati za Y_1 i Y_2 receptore u paraventrikularnu jezgru (PVN) hipotalamusa. PVN djelovat će ovisno o podražaju poticati na unos hrane ili suprimirati želju za hranom (1,7).

Drugi put regulacije apetita je signal sitosti koji proizlazi iz gastrointestinalnog trakta (36). To je put gdje se opet signal koji se prenosi živčanim i hormonskim putem ujedinjuje sa višim živčanim putem , ali kao rezultat dolazi do smanjenja unosa hrane. Najčešći hormoni koji djeluju su GLP-1, PYY i OXM, oni otpuštanjem iz probavnog sustava ulaze u krvotok te se prenose do ARC u hipotalamusu. GI hormoni djeluju u ARC na anoreksigenu populaciju neurona . Djelovanjem hormona dolazi do oslobađanja alfa-melanocit stimulirajućeg hormona (α-MSH) koji je produkt pro-opiomelanokortina (POMC), te se još oslobađa kokain i amfetamin regulirajući transkript (CART). α-MSH se veže na melanokortin-3 receptore (MC3R) i melanokortin-4 receptore (MC4R), te tako suprimira unos hrane. MC4R imaju glavnu ulogu u supresiji unosa hrane , te se istraživanjima na miševima dokazalo da su MC4R deficijentni miševi pokazivali znakove hiperfagije i pretilosti (1,7).



(a)



(b)

Slika 1. Signalizacija GI hormonima do centara u mozgu a) u stanju gladovanja grelin se izlučuje iz želuca te djeluje preko ARC i vagusa te stimulira glad b) nakon obroka luče se anorektični GI hormoni PYY, GLP-1, OXM i PP iz crijeva te preko vagusa, moždanog debla i ARC uzrokuju sitost (1). Napravljeno prema: Suzuki K. i sur. (2012) [ARC – arcuatna jezgra, NPY/AgRP – neuropeptid Y i agouti peptid, POMC/CART – proopiomelanocortin i kokain- i amfetamin-regulirajući transkript, PVN – paraventrikularna jezgra, GLP-1- glukagonu sličan peptid, PP – pankreasni polipeptid, PYY – polipeptid YY, OXM – oxintomodulin]

4. GASTROINTESTINALNI HORMONI

Postoji barem 15 različitih tipova enteroendokrinih stanica koje su difuzno raspoređene po GI epitelu. Te stanice proizvode i otpuštaju razne hormone i signalne molekule, te zajedno čine najveći endokrini organ u tijelu. Potreba za obrokom i prisutnost hrane u želucu i tankom crijevu stimuliraju sekreciju raznih GI hormona (6).

GI trakt oslobađa više od 20 različitih regulirajućih peptidnih hormona koji utječu na brojne fiziološke procese. Rastezanje želuca, nutrijenti probavljene hrane i živčani signali stimuliraju oslobađanje GI hormona kao što su PYY, GLP-1 i OXM. Za njih se smatra da najviše doprinose kratkoročnom osjećaju sitosti i gladi, odnosno regulaciji apetita. Oni smanjuju unos hrane smanjujući podražaj oreksigenih centara u hipotalamusi i pojačavajući podražaj anoreksigenih centara (6).

Tablica 3. Najvažniji GI hormoni u regulaciji apetita (8)

Hormon	Stanica koja izlučuje	Receptor	Aktivnost
GLP-1	GI L-stanice	GLP-1R	Glukoza ovisno otpuštanje inzulina Usporava pražnjenje želuca Djeluje na CNS ↓unosa hrane
PYY	GI L-stanice	Y2	Usporava pražnjenje želuca Djeluje na vagus i CNS ↓ unos hrane
OXM	GI L-stanice	GLP-1R	Glukoza ovisno otpuštanje inzulina Usporava pražnjenje želuca ↓ unosa hrane
Grelin	A-stanice fundusa želuca	GHS-R	Povećava aktivnost želuca ↑ unos hrane

Izvor:*Chaoudhri i sur. (2006.)(8)*

4.1. GLP-1

GLP-1 je peptid od 30 aminokiselina koji se izlučuje iz endokrinih L-stanica distalnog dijela jejunuma i ileuma zajedno sa PYY, kao odgovor na unesene nutrijente. GLP-1 izlučen u cirkulaciju dostupan je u dvije biološki aktivne forme GLP-1_{7-23} i GLP-1_{7-36} (6). U cirkulaciji hormon je brzo razgrađen enzimom dipeptidil peptidaza-4 (DPP-4) na neaktivne metabolite, te je poluživot GLP-1-a jako kratak (1-2min). GLP-1 djeluje na GLP-1 receptore (GLP-1R) koji su pronađeni u gušterači, crijevima i CNS, no najvažniji su oni u ARC i PVN hipotalamusa i moždanom deblu koji su odgovorni za regulaciju unosa hrane (1). Najviše saznanja o ulozi receptora pokazale su studije na životinjama, gdje se korištenjem agonista GLP-1 pokazalo da je aktivacija GLP-1R važna u regulaciji apetita i unosa hrane (9).

Hormon osim uloge u regulaciji apetita ima važnu ulogu u postprandijalnoj regulaciji glukoze, gdje povećava sekreciju inzulina iz gušterače. GLP-1 također potiče transkripciju gena inzulina i poboljšava odgovor β-stanica gušterače na glukozu. Drugi mehanizmi snižavanja glukoze sa GLP-1 uključuju inhibiciju sekrecije glukagona, te usporavanje pražnjenja želuca i motiliteta crijeva (9).

U normalnim okolnostima GLP-1 se u cirkulaciji prije obroka nalazi u sniženim koncentracijama, a nakon obroka razna hormona u cirkulaciji raste. Maksimalna koncentracija u cirkulaciji dosegne se nakon 30 min., te hormon ostaje povišen nakon obroka još 2-3 h (10). Kod pretilih osoba uočeno je kašnjenje u postprandijalnom lučenju hormona, te su oni kasnije u mjerenju imali nižu razinu cirkulirajućeg GLP-1, nego osobe sa normalnom težinom. To kašnjenje i niža razina najvjerojatnije dovode do povećanog unosa obroka kod pretilih osoba. Periferno dati hormon kod pretilih osoba i osoba sa normalnom težinom pokazao je anoreksigeni učinak, sa usporenim pražnjenjem želuca i suprimiranim lučenjem želučane kiseline. Centralnim i perifernim davanjem GLP-1 osobe su signalizirale veći osjećaj sitosti, te se smanjio unos hrane i došlo je do posljedičnog gubitka tjelesne težine. Njihova osjetljivost na periferno davanje hormona GLP-1 ostala je ista, te je bio izazvan anoreksigeni učinak (11,12). Na razinu i brzinu sekrecije GLP-1 djeluje i vrsta nutrijenata koja se unosi. U studijama je dokazano da ugljikohidrati najviše potiču na lučenje hormona, dok proteini i masti djeluju stimulirajuće, no sa znatno slabijim učinkom (5).

Zahvaljujući analozim GLP-1R otkriveni su mnogi učinci djelovanja GLP-1u regulaciji apetita, no također počelo je korištenje analoga u terapijske svrhe. Prvi analog koji je bio razvijen za upotrebu kod ljudi bio je exenatide. On je otporan na razgradnju enzima DPP-4, te ima veći afinitet za GLP-1R. Trenutno je exenatide dostupan za terapiju šećerne bolesti tipa 2, pokazuje učinak na smanjenje unosa hrane, smanjenje tjelesne težine i poboljšava kontrolu glukoze (9). Još je na tržištu dostupan liraglutide koji je u 97% aminokiselina homologan endogenom GLP-1, samo što je otporan na djelovanje enzima. Agonisti GLP-1R odobreni su za terapiju šećerne bolesti tipa 2 zbog učinka snižavanja glukoze, a dodatna prednost im je gubitak težine (9). U retrospektivnoj studiji Kostev i sur. pokušali su usporediti učinak antidijabetičke terapije na gubitak težine kod 2641 pretile osobe (BMI >30 kg/m²) sa dijabetesom tipa 2. Uspoređivali su podatke pacijenata koji su bili na terapiji metforminom i sulfonilurejom, nasuprot pacijenata sa terapijom DPP-inhibitorima i GLP-1R analoga. Rezultati su pokazali da su pacijenti na metforminu izgubili prosječno 2.6kg, pacijenti na sulfonilureji su povećali težinu za 0.3kg, grupa na DPP-4 inhibitorima izgubila je 1.8kg, a pacijenti liječeni GLP-1 izgubili su prosječno 3.3kg u razdoblju od godine dana. GLP-1R analog pokazao je najveći gubitak. Studija je pokazala da je gubitak težine GLP-1R analogom uspješan kao i gubitak težine metforminom, te je dobar izbor u terapiji pretilih pacijenata sa šećernom bolesti tipa 2 (13).

4.2. PEPTID YY

Peptid YY (PYY) je peptid sastavljen od 36 aminokiselina koji se izlučuje iz endokrinih L stanica distalnog dijela crijeva. On je apetit suprimirajući hormon, koji je dobio ime zbog tirozinskih ostataka na C i N krajevima peptida (1). PYY pripada porodici pankreasnih polipeptida u koju su uključeni NPY i pankreasni polipeptid (PP). Ti polipeptidi slične su građe, te se vežu se na G-protein receptore $Y_{1\text{-}6,}$ no njihove su uloge u organizmu potpuno različite (6).

Sekrecijom iz endokrinih stanica izlučuje se $PYY_{1\text{-}36}$, a njegov danji produkt $PYY_{3\text{-}36}$ aktivni je oblik koji je nastao djelovanjem enzima DPP-IV (14). Aktivni oblik najviše djeluje na receptore Y_2. Y_2 receptori pronađeni su u perifernom i središnjem živčanom sustavu, sa velikom koncentracijom u ARC hipotalamusa, području ključnom za regulaciju apetita. Učinak Y_2 receptore smatra se odgovornim za redukcije unosa hrane posredovano hormonom PYY. PYY sekrecija potaknuta je unosom svih nutrijenata, no postoji razlika u jačini stimulacije makronutrijenatima na lučenje PYY. Usuglašena su mišljenja da su proteini ti koji kod svih ispitivanih vrsta ipak najviše potiču na lučenje PYY (1,12). Endogena koncentracija cirkulirajućeg PYY najniže su u stanju gladovanja, a rastu nakon unosa hrane proporcionalno kalorijskoj vrijednosti obroka. Razina hormona u plazmi poraste unutar 30 minuta, nakon toga 1-2 sata održava se plato, a razina u cirkulaciji ostaje povišena barem još 6 sati (12,15). Zbog sporog porasta koncentracije PYY i produženog platoa pretpostavlja se da hormon ima značajniju ulogu u sitosti (osjećaj zasićenosti koji odgađa želju za slijedećim obrokom), nego li signal za završetak obroka (10). PYY utječe na apetit direktnim centralnim djelovanjem na ARC u hipotalamusu (anoreksigeni učinak) i također svojim djelovanje utječe na motilitet crijeva stvarajući osjećaj sitost, te time smanjuje unos hrane (12). Hormon djeluje kao „crijevna kočnica“ jer se prisutnošću nutrijenata u distalnom tankom crijevu inhibira danji unos hrane (16). PYY također povećava potrošnju energije, usporava pražnjenje želuca, inhibira kontrakcije žučnog mjehura i inhibira egzokrinu sekreciju gušterače (1). Razina cirkulirajućeg hormona niske su kod pretilih, a više kod pacijenata sa anorexiom nervosom kad se uspoređuju sa kontrolnom skupinom, te je još utvrđeno da pretile osobe moraju unijeti veće kalorijske vrijednosti u odnosu na kontrolu, da bi se izlučila ista količina hormona (16). Također pokazalo se da pretile osobe imaju

niže bazalno lučenje PYY u postu i da im je porast hormona znatno niži u odnosu na kontrolnu skupinu (1). Periferna i centralna aplikacija PYY u zdravih pojedinaca rezultira smanjenjem unosa hrane i duljim osjećajem sitosti, te dugoročno gubitkom težine. Istraživanjima je nedvojbeno pokazano da PYY ima značajnu ulogu u kontroli apetita, no sve više istraživanja su usmjerena na bolesti kod kojih su karakterizirane gubitkom težine, kao što je upalna bolest crijeva. Uočeno je da je kod prisutnosti upalne bolesti povišena razina PYY (8). Mnogo spoznaja o djelovanju ovog hormona otkriveno je zahvaljujući gastrointestinalnim operacijama, gdje se otkrilo da se postoperativno razina PYY pretjerano izlučuje nakon svakog obroka pa to dovodi do trajnog gubitka težine. Spoznaja da pretili pojedinci imaju nižu razinu endogenog PYY i da se ta razina slabije ostvaruje nakon jela potaknula je istraživače na razmišljanju o unosu egzogenog PYY, te da bi ta metoda bila uspješna u terapiji pretilosti. U tome postoje prepreke kao što je kratko poluvrijeme raspada koje iznosi oko 10 minuta, no ipak istraživači su 90 minutnom infuzijom PYY u sljedećih 24 sata uočili neprekidano smanjenje unosa hrane (1). Za sada je napravljen sintetički peptid emisphere koji je analog PYY-u i trenutačno je u 2 fazi kliničkog istraživanja. Prvi rezultati pokazuju 10% smanjenja unosa hrane i gubitka težine (17).

U najnovijoj CODING studiji pokušalo se doznati da li razina ukupnog PYY u serumu natašte povezana sa pretilošću i debljinom na populacijskoj razini. U studiji je sudjelovalo 2094 ispitanika (523 muškarca, 1571 žena). PYY je bio mjeren u serumu. Rezultati nisu pokazali značajne razlike u razini PYY kod osoba sa normalnom težinom, prekomjernom težinom i pretilošću, niti razliku između spolova. No žene sa najvećim opsegom struka, najvećim udjelom masti u tijelu i najvećim udjelom masti na trupu imale su značajnu višu razinu PYY (10.5%, 8.3% i 9.2%) u odnosu na žene koje su mjerenjima imale najniže izmjerene vrijednosti masti i opsega struka. Studija je također pokazala da na razinu PYY u žena utječe i dob, pušenje, upotreba lijekova i menopauza. Kod muškaraca nije bila tog učinka (18).

4.3. OXINTOMODULIN

OXM je peptid od 37 aminokiselina koji sadrži cijelu sekvencu glukagona sa dodatkom još 8 aminokiselina (16). On je proizvod proglukagonskog gena uz GLP-1, a sintetizira se u L stanicama donjeg dijela tankog crijeva i kolona i potaknut je na otpuštanje kao i svi ostali hormoni GI trakta unosom hrane, proporcionalno kalorijskom unosu (1). Nakon obroka razina mu poraste za 30 minuta, a otpušten u cirkulaciju djeluje na receptore smještene po cijelom organizmu, sa naglaskom na one u hipotalamusu. OXM veže se na GLP-1 receptore i na glukagonske (GLU) receptore, no čini se da najviše ipak djeluje na GLP-1 receptore i preko njih izaziva anoreksogeni učinak. Afinitet vezanja OXM za GLP-1R ipak je znatno slabiji od afiniteta GLP-1, no unatoč toma smanjuje unos hrane sa sličnom jačinom. Anoreksigeni učinak OXM može se blokirati GLP-1R antagonistem exendin, a anoreksigenog učinka nema kod miševa kod kojih je utvrđen nedostatak GLP-1R, što je dokaz djelovanja OXM na GLP-1R. Još se uvijek pokušavaju otkriti nepoznati receptori preko kojih možda djeluje OXM u regulaciji apetita (1,6).

U studijama ispitivanja OXM na životinjama zabilježen je njegov učinak na usporavanje pražnjenja želuca i smanjenju lučenja želučane kiseline. Također važna je spoznaja sa on smanjuje unos hrane i tako dugoročno utječe na smanjenje težine, no vjeruje se da OXM gubitku težine pridonosi i povećanom potrošnjom energije (6). Učinak kod kratkoročnog apliciranja OXM ljudima bio je usporavanje pražnjenja želuca, inhibicija egzokrine sekrecije gušterače i želuca, te smanjenje unosa hrane. Također uočena je uloga hormona u regulaciji glukoze. Dugoročnim davanjem OXM uzrokuje gubitak težine u pretilih pacijenata suprimirajući unos hrane i povećavajući potrošnju energije (19).

Velika je sličnost između hormona GLP-1 i OXM, oba pokazuju anoreksigeni učinak preko svojih receptora u ARC hipotalamusa. No OXM također pokazuje inkretininski učinak nakon unosa glukoze i ima protektivni učinak na β stanice gušterače (20). Naglašena razlika između OXM i GLP-1 je ta što OXM povećava potrošnju energije i suprimira otpuštanje grelina (7). Za terapijsku primjeno razvijen je dugodjelujući OXM analog OAP-189 i bio je potencijalni subkutani lijek za liječenje pretilosti u zdravih, ali i ljudi sa DM tipa 2. No 2012. program razvoja tog lijeka je bio zaustavljen (10).

4.4. GRELIN

Grelin je peptid sastavljen od 28 aminokiselina, koji se izlučuje iz X/A stanica fundusa želuca i duodenuma, te u manjim koncentracijama iz stanica jejunuma i ileuma. On je oreksogeni hormon uključen u kratkotrajnu (od obroka do obroka) i dugotrajnu regulaciju uzimanje hrane. Njegova koncentracija raste tijekom gladovanja, a smanjuje se nakon obroka (1). Intravenska infuzija grelina u ljudi i životinja značajno je povećala veličinu obroka, dosljedno njegovoj ulozi u kratkotrajnoj regulaciji unosa hrane. Bazalna koncentracija grelina u pretilih niža je u odnosu na kontrolnu skupinu sa normalnom težinom, te se koncentracija povećava gubitkom težine koja je inducirana dijetom (4). Pronađene snižene koncentracije grelina u pretilih objašnjavaju se povratnim mehanizmom kojim se pokušava smanjiti apetit, koji bi rezultirao smanjenjem unosa hrane u pretilih (8). Također tipično očekivano sniženje cirkulirajućeg grelina nakon obroka je kod pretilih umanjeno ili potpuno odsutno, te sve to zajedno sugerira da je grelin važan čimbenikom u patofiziologiji pretilosti . Za razliku od dijete koja podiže razinu cirkulirajućeg grelina, razina grelina značajno je smanjena nakon bariatrične operacije, pa to značajno pridonosi gubitku težine kod operiranih pacijenata (1,3). Grelin otpušten u cirkulaciju djeluje na ARC hipotalamusa, te aktivira apetit stimulirajuće peptide NPY/AgRP (1). Grelin stimulira apetit i kod mršavih i pretilih ljudi, a intravensko davanje grelina pokazalo da povećava unos količine obroka za 30%, te značajno potiče apetit i uzrokuje debljanje ponavljanim aplikacijama (21). Saznanjima o djelovanju grelina kao jedinog GI hormona koji povećava unos hrane, daje mogućnost istraživanja antagonista grelina i blokatora receptora kao nove terapijske mogućnosti liječenje pretilosti . Dosadašnjim istraživanjima farmaceutskih kompanija razvijen je selektivni antagonist grelina NOX-B11, koji suprimira grelinom inducirano lučenje hormona rasta, te dovodi do gubitka težine na životinjskim modelima. NOX-B11 je trenutno u fazi istraživanja na ljudima (10).

4.5. OSTALI GASTROINTESTINALNI HORMONI

Brojni drugi crijevni peptidi također imaju tendenciju snižavanja unosa hrane. Međutim fiziološka uloga tih peptida u regulaciji unosa hrane i održavanju energetske ravnoteže još uvijek je nepoznanica (6).

Kolecistokinin (CCK) se oslobađa iz I satnica tankog crijeva kao odgovor na masti i proteine. CCK je bio prvi GI hormon za kojeg se saznalo da ima ulogu u regulaciji apetita. Perifernom aplikacijom CCK rezultirala je smanjenjem unosa hrane, a to smanjenje bilo je rezultat smanjenja obroka i skraćivanja obroka (1). Izlučen u krvotok djeluje na CCK1 receptore koji su smješteni na n.vagusu, moždanom deblu i hipotalamusu . Unatoč mnogim implikacijama na njegovu ulogu u regulaciji sitosti, a time i apetita, on je ipak manje atraktivan hormon terapijsku primjenu (10). Razlozi su kratkotrajan anorektični učinak, te pojava mučnine i tahifilakse dugotrajnom primjenom (6).

Pankreatični polipeptid (PP) oslobađa se iz PP stanica u Langerhansovim otočićima gušterače nakon obroka. Veže se na Y receptore, sa najvećim afinitetom za Y4 receptore smještenim u hipotalamusu, moždanom deblu i vagusu, preko Y4 receptora ostvaruju svoj anorektičan učinak (6). Razina PP u plazmi pokazuje različite varijacije, najniža razina je ujutro, a najviša navečer. Razina PP digne se nakon obroka, proporcionalno kalorijskom unosu i ostaje povišen još 6 sati nakon obroka (1). Čini se da je razina cirkulirajućeg PP ireverzibilno proporcionalna debljini, dok su više razine hormona zabilježene u ispitanika sa anorexiom nervosom. Studije su pokazale značajnu redukciju u razini cirkulirajućeg PP u pretilih osoba. U pretilih osoba sa Prader-Willi sndromom zabilježeno je smanjeno oslobađanje PP, te oni imaju sniženu bazalnu i postprandijalnu razinu cirkulirajućeg PP. Davanje tim bolesnicima dva puta dnevno infuzije hormon smanjio se unos hrane za 12%. U ispitanika sa normalnom težinom, intravenskom infuzijom PP dosegla se tri puta veća koncentracija cirkulirajućeg hormona u usporedbi sa postprandijalnim razinama u istih ispitanika nakon obroka, što je reduciralo unos hrane za 25% tijekom 24 sati (1,6). Agonist za Y_4 receptore je razvijen da oponaša djelovanje PP, te da bude

primijenjen kao lijek za liječenje pretilosti. Razvoj stabilnog PP analoga završava I.fazu kliničkog istraživanja (10).

Glikagon je produkt preproglukagona oslobođenog iz α stanica Langerhansovih otočića gušterače, on podiže koncentraciju glukoze kao odgovor na hipoglikemiju. Učinak glukagona posredovan je glukagonskim receptorima smještenim u mnogim tkivima, a najvažniji receptori se nalaze u jetri. Razina cirkulirajućeg glukagona diže se nakon obroka, najviše proteina. On djeluje anorektično, stvara osjećaj sitosti i povećava potrošnju energije. Korisnost glukagona za liječenje pretilosti ograničeno je njegovim štetnim djelovanjem na raspodjelu glukoze u tijelu. Sve zanimljivije postaju sugestije o kombinaciji upotrebe glukagona i GLP-1 , u kojoj se povećava potrošnja energije potaknuta glukagonom i tome se pribraja učinak GLP-1 (1,6).

5. GASTROINTESTINALNI HORMONI I TERAPIJA PRETILOSTI

Najbolja i najuspješnija terapija pretilosti je promjena životnog stila (tjelovježba) i promjena prehrane. U novijim studijama pokušava se doznati kako takve promjene u životnom stilu pojedinaca mogu utjecati na lučenje GI hormona, te tako utjecati na gubitak težine i kasnije na održavanje težine (1). Tako se u jednoj meta-analizi pokušalo doznati da li tjelovježba utječe na razinu GI hormona povezanih sa regulacijom apetita. U prikupljenim podacima u 20 studija mjerila se razina grelina, PYY, PP i GLP-1 unutar 1 sata nakon tjelovježbe, u studije broj uključenih ispitanika bio je 241 (77,6% muškaraca). Rezultati meta-analize su pokazali da tjelovježba ima mali do umjeren učinak na razinu hormona. Tjelovježba je djelovala suprimirajuće na grelin (medijan pada 16.5%), ali je povećavala razinu PYY (medijan rasta 8.9%), GLP-1 (medijan rasta 13%) i PP (medijan rasta 15%). Meta-analiza je pokazala da tjelovježba djeluje suprimirajuće na grelin, a da stimulira povišenje razine GLP-1, PYY i PP, te da to može dovoditi do promjene u unosu hrane i pića koje kasnije mogu utjecati na regulaciju tjelesne težine (22).

Promjena životnog stila i promjena prehrane u većini pretilih osoba nažalost nisu dovoljno uspješan način redukcije tjelesne težine. Terapijske opcije koje se mogu ponuditi takvim pacijentima još su uvijek ograničene. Povijest lijekova za liječenje pretilosti puna je primjera lijekova koji su bili povučeni sa tržišta jer su njihovi nepovoljni učinci premašili pozitivan učinak gubitka težine (6).

Puno truda i kapitala uloženo je u otkrivanje načina funkcioniranja GI hormona i njihovog utjecaja na fiziologiju pretilosti. Početna istraživanja bila su usmjerena na dešifriranje uloge i načina djelovanja pojedinih GI hormona u regulaciji apetita. U novije vrijeme interes je usmjeren na istraživanja u kojima se pokušava doznati kako GI hormoni djeluju zajedno na regulaciju apetita (12).

Trenutno su na tržištu dostupni sintetski analozi GI hormona, koji su modificirani te nisu podložni enzimskoj razgradnji pa duže djeluju od endogenih hormona (6). FDA (US Food and Drug Administration) i EMA (European Medicines Agency) odobrile su GLP-1R agoniste (exenatide i liraglutide) u liječenju šećerne bolesti zbog njihovog učinka na snižavanje glukoze, no ti analozi oni nisu indicirani za liječenje pretilosti, već je to pozitivan dodatak terapiji šećerne bolesti (9). To je bilo i dokazano u meta-

analizi koja je uključivala 21 istraživanje (6411 sudionik), gdje je prosječan gubitak težine bio -2.9 kg (95% CI, -3.6 do -2.2 kg), koji je postignut sa najvišim dozama GLP-1R u usporedbi sa kontrolom. Prosječna promjena težine, u istraživanjima koja su uspoređivale exenatide/liraglutide sa placebo+oralni hipoglikemik u razdoblju 20-30 tjedana korištenja, bila je -3.1 do -0.2kg u terapijskoj skupini u usporedbi sa placebo grupom kojoj je prosjek promjene težine bio -1.4 do +0.6 kg. U istraživanjima koja su uspoređivala GLP-1RA sa inzulinom, uz sličnu glikemijsku kontrolu, gubitak težine u grupi koja je koristila GLP-1AR bio je u rasponu -1.8 do – 4.1 kg, dok je kod korištenja inzulina došlo do povećanja težine u rasponu +1.0 do +4.1kg (9).

Analozi ostalih GI hormona nalaze se u različitim kliničkim fazama istraživanja (9).

Korištenjem monoterapije analozima GI hormona pridonijelo je boljem razumijevanju uloge pojedinačnih GI hormona, no također su uočene negativne posljedice i nuspojave, a nova saznanja se mogu iskoristit za napredak u razvoju monoterapije i kombinirane terapije analozima GI hormona. Najčešća nuspojava koja je bila zabilježena je mučnina, koja je ponekad bila praćena povraćanjem i proljevom. Također su još uvijek nepoznate informacije o djelovanju analoga hormana na dugoročno održavanje izgubljene tjelesne težine (23).

Sve se više interesi usmjeravaju na zajedničko djelovanje hormona, što je i razumljivo uzimajući u obzir da je u fiziološkom procesu hranjena u cirkulaciju otpušteno mnoštvo različitih GI hormona. Zbog toga je učinkovitije oponašati fiziološki proces hranjenja korištenjem kombinacija analoga GI hormona (12).

Najviše istraživane kombinacije GI hormona su PYY+GLP-1 ili PYY+OXM. Neary i sur. pokazali su da PYY i GLP-1 imaju aditivni učinak na unos hrane kada su davani periferno miševima, kasnije isti učinak dokazan je i na ljudima. Oni su također istraživali zajedničko djelovanje PP i PYY, no tu nije bilo nikakvog većeg učinka od korištenja svakog pojedinačno. Kombinacija PYY i OXM djeluje na NPY receptore, kao i na GLP-1R i GUK receptore, i ta kombinacija pokazala je redukciju u unosu hrane u usporedbi sa učinkom svakog hormona posebno. Korištenje dva ili čak tri agonista hormona zajedno možda je ključ za maksimalni učinak gubitka težine i razvoja najpogodnije terapije pretilosti (23).

Tablica 4. Nove spoznaje o važnijim GI hormonima (10)

GI hormon	Glavno mjesto sekrecije	Način funkcioniranja	Klinički pepilin	Faza	Terapija
Grelin	Želučana mukoza (X/A stanice)	Modulator/ antagonist	NOX-B11 (Pfizer)	Faza 1	44 nukleotidna L-RNA
PYY	Distalno crijevo (L stanice)	agonist	Obinepitide (7TM) Oralni PYY (Emisphera)	Faza 2 prekinuto	Peptid (PP i PYY analog) Peptid (PYY)
			Oralni PYY/GLP-1 kombinacija	prekinuto	Peptid (PYY/GLP-1)
GLP-1	Distalno crijevo (L stanice)	agonist	Liaglutide (Novo Nordisk) Exenatide (Amylin/Lilly)	Faza 3 Faza 3	peptid (31 AK) peptid (39 AK)
PP	Pankreasni otočići	agonist	Obinepitide (7TM)	Faza 2	peptid
OXM	Distalno crijevo (L stanice)	agonist	TKS1225 (Wyeth)	nepoznata	Peptid (17 AK, OXM analog)

Izvor: *Davenport i sur. (2013.)*

6. ZAKLJUČAK

Prevalencija pretilosti i povezanih komorbiditeta, kao što su kardiovaskularne bolesti i dijabetes, naglo je porasla u posljednjih nekoliko desetljeća. Tako je pretilost postala jedna od vodećih zdravstvenih problema današnjice. Mehanizam nastanka pretilosti nije u potpunosti razjašnjen, no vrlo važnu ulogu ima način života.

Porast broja pretilih osoba povezuje se sa nezdravim načinom prehrane, koja je bogata zasićenim mastima i jednostavnim šećerima, povećanjem tjelesne neaktivnosti i svakodnevnom stresu.

Razumijevanje regulacije apetita važno je za razumijevanje poremećaja u regulaciji koji mogu dovesti do pretilosti. Važnu ulogu u regulaciji apetita imaju GI hormoni, koji se luče iz GI trakta, te djeluju lokalno i centralno. Lokalno sudjeluju u regulaciji probave, a centralno djeluju na centre za regulaciju apetita u mozgu, među kojima je najvažnija ARC jezgra hipotalamusa. Prema stimulaciji ARC jezgre hipotalamusa razlikujemo anoreksigene hormone, među kojima su najvažniji GLP-1, PYY, PP i OXM, te oreksigeni hormon grelin. Brojnim istraživanjima na ljudima i životinjima dokazano je da se anoreksigeni učinak GI hormona uočava nakon obroka, gdje se nakon djelovanja hormona na centar u hipotalamusu javlja osjećaj sitosti i posljedično dolazi do smanjenja unosa hrane. Grelin suprotno tome povećava osjećaj gladi i unos hrane. Mjerenjima razine cirkulirajućih GI hormona dokazana je razlika u razini hormona u ispitanika sa normalnom težinom, pretilih i premršavih. Istraživanja su također istaknula povezanost pretilosti i razine cirkulirajućih hormona. Snižena razina anoreksigenih hormona ne izaziva osjećaj sitosti pa se tako povećava unos hrane što posljedično utječe na razvoj pretilosti. Povišena razina oreksigenog hormona izaziva jači osjećaj gladi, te dolazi do povećanog unosa hrane i može rezultirati razvojem pretilosti.

Terapijski pristup liječenje temelji se na promjeni načina života, koja uključuje dijetu i povećanje tjelesne aktivnosti, medikamentno liječenje i GI operaciju u krajnjem slučaju kada više nema drugih mogućnosti.

GI hormoni postali su zanimljive mete u razvoju lijekova u terapiji pretilosti. Njihova prednost je što su fiziološki prisutni u organizmu, te tako smanjuju mogućnost pojave nuspojava. Trenutno razvijeni analozi receptora GI hormona nalaze se u različitim fazama kliničkih ispitivanja. Na tržištu su dostupni analozi GLP-1R, no oni su indicirani u liječenju šećerne bolesti, a smanjenje težine tek ima je dodatna učinak.

Dokazima o povezanosti GI hormona i pretilosti, te studije koje dokazuju povoljan učinak liječenja analozima receptora GI hormona, daje veliki potencijal razvoja lijekova koji će biti uspješni u borbi protiv daljnjeg porasta pretilosti.

7. ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici prof.dr.sc. Lei Smiričić-Duvnjak na uloženom trudu, strpljenju i razumijevanju, te na svoj pomoći pruženoj kod izrade ovog rada. Također bih zahvalila ostalim članovima komisije na njihovom uloženom vremenu.

Zahvaljujem cijeloj obitelji, svim prijateljima i kolegama koji su bili uz mene tijekom cijelog mojeg školovanje. Naročito zahvaljujem svojim roditeljima i bratu na svemu što su mi pružili, što su vjerovali u mene i bili mi nezamjenjiva podrška i potpora tijekom studiranja.

8. LITERATURA

1. Suzuki K, Jayasena CN, Bloom SR. Obesity and Appetite Control. Exp Diabetes Res. 2012;2012:824305.
2. Dostupno na: http://www.who.int/gho/publications/world_health_statistics , WHO (2012) World Health Statistics, World Health Organization
3. Ionut V, Bergman RN. Mechanisms Responsible for Excess Weight Loss after Bariatric Surgery. J Diabetes Sci Technol. 2011;5(5):1263-82.
4. Gerner T, Johansen OE, Olufsen M, Torjesen PA, Tveit A. The post-prandial pattern of gut hormones is related to magnitude of weight-loss following gastric bypass surgery: a case-control study. 2014;74(3):213-8
5. Acosta A, Abu Dayyeh BK, Port JD, Camilleri M. Recent advances in clinical practice challenges and opportunities in the management of obesity. Gut. 2014; 63(4):687-95.
6. Bewick GA, Bowels control brain: gut hormones and obesity. Biochemia Medica 2012;22(3):283-97
7. Hellström PM. Satiety signals and obesity. Curr Opin Gastroenterol. 2013 Mar;29(2):222-7.
8. Chaudhri O, Small C, Bloom S. Gastrointestinal hormones regulating appetite. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2006;361(1471):1187-209
9. van Bloemendaal L, Ten Kulve JS, la Fleur SE, Ijzerman RG, Diamant M Effects of glucagon-like peptide 1 on appetite and body weight: focus on the CNS. J Endocrinol. 2014;22:1-16.

10. Davenport, R.J., Wright, S. Treating obesity: is it all in the gut? Drug Discov Today. 2013:1359-6446
11. Perry B, Wang Y. Appetite regulation and weight control: the role of gut hormones. Nutr Diabetes. 2012;2:26.
12. De Silva A, Bloom SR. Gut Hormones and Appetite Control: A Focus on PYY and GLP-1 as Therapeutic Targets in Obesity. Gut Liver. 2012;6:10-20.
13. Kostev K, Rex J, Rockel T, Heilmaier C. Effects of selected antidiabetics on weight loss – A retrospective database analysis. Prim Care Diabetes. 2014: 1751-9918
14. Abbott CR, Small CJ, Kennedy AR, Neary NM, Sajedi A, Ghatei MA, Bloom SR. Blockade of the neuropeptide Y Y2 receptor with the specific antagonist BIIE0246 attenuates the effect of endogenous and exogenous peptide YY(3-36) on food intake. Brain Res. 2005;1043:139-44.
15. Gibbons C, Caudwell P, Finlayson G, Webb DL, Hellström PM, Näslund E, Blundell JE. Comparison of postprandial profiles of ghrelin, active GLP-1, and total PYY to meals varying in fat and carbohydrate and their association with hunger and the phases of satiety. J Clin Endocrinol Metab. 2013; 98: 847-55.
16. Ahima RS. Metabolic Basis of Obesity. Springer Science+Business Media, LLC 2011; 109-125.
17. Dostupno na: http://www.7tm.com/News/News_Archive.aspx?M=News&PID=45&NewsID=9
18. Cahill F, Ji Y, Wadden D, Amini P, Randell E, Vasdev S, Gulliver W, Sun G. The Association of Serum Total Peptide YY (PYY) with Obesity and Body Fat Measures in the CODING Study. PLoS One. 2014 Apr 17;9(4)

19. Pocai A. Unraveling oxyntomodulin, GLP1's enigmatic brother.“, J Endocrinol. 2012; 215:335-46.
20. Hameed S, Dhillo WS, Bloom SR. Gut hormones and appetite control. Oral Dis. 2009;15:18-26.
21. Atalayer D, Gibson C, Konopacka A, Geliebter A. Ghrelin and eating disorders. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2013;40:70-82.
22. Schubert MM, Sabapathy S, Leveritt M, Desbrow B. Acute exercise and hormones related to appetite regulation: a meta-analysis. Sports Med. 2014;44:387-403
23. Troke RC, Tan TM, Bloom SR. The future role of gut hormones in the treatment of obesity. Ther Adv Chronic Dis. 2014;5:4-14.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12. Prosinca 1989. U Čakovcu. Pohađala sam osnovnu školu „Ivana Gorana Kovačića“ u Lopatincu, nakon koje sam upisala Gimnaziju u Čakovcu koju sam završila 2008. Tijekom školovanja sudjelovala sam na županijskim i državnim natjecanjima iz hrvatskog jezika, biologije i povijesti. Medicinski fakultet u Zagrebu upisala sam u akademskoj godini 2008./2009.