

Uticaj lekova na apetit i telesnu masu

Radica Stepanović-Petrović*

Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za farmakologiju, Vojvode Stepe 450, POB 146, 11221 Beograd, Srbija

Kratak sadržaj

Često čujemo da je „danas gojaznost dobila epidemijske razmere” u razvijenom svetu i zemljama u tranziciji. Ovome svakako doprinosi i tzv. jatrogena gojaznost izazvana izvesnim lekovima. U radu su obrađene često korišćene grupe lekova sa oreksigenim/anoreksigenim potencijalom, kao i lekovi koji se danas primenjuju u lečenju gojaznosti.

Ključne reči: jatrogena gojaznost, gojaznost, orlistat

* E-mail: racabbr@eunet.rs

Uvod

Često čujemo da je „danas gojaznost dobila epidemijske razmere” u razvijenom svetu i zemljama u tranziciji. Ovome svakako doprinosi i tzv. jatrogena gojaznost izazvana izvesnim lekovima. U radu su obrađene često korišćene grupe lekova sa oreksigenim/anoreksigenim potencijalom, kao i lekovi koji se danas primenjuju u lečenju gojaznosti.

Gojaznost se definiše kao povećanje telesne mase iznad normalne vrednosti. Indeks telesne mase (BMI) je mera za gojaznost i definiše se kao odnos telesne mase (kg) na površinu tela (m²). BMI < 18,5 kg/m² označava podtežnost, BMI > 25 kg/m² označava pretežnost, a BMI > 30 kg/m² označava gojaznost.

Među glavnim uzrocima gojaznosti su nezdrava ishrana i nedostatak fizičke aktivnosti. Međutim, gojaznost može biti i posledica nekih lekova, posebno onih koji deluju na centralni nervni sistem. Ovi lekovi mogu delovati na apetit i telesnu masu kroz različite mehanizme, uključujući regulaciju hormona leptina i oreksigena.

Regulacija apetita

U razvijenom svetu gojaznost je postala ozbiljan zdravstveni problem. Glavni uzroci gojaznosti su nezdrava ishrana i nedostatak fizičke aktivnosti. Međutim, gojaznost može biti i posledica nekih lekova, posebno onih koji deluju na centralni nervni sistem. Ovi lekovi mogu delovati na apetit i telesnu masu kroz različite mehanizme, uključujući regulaciju hormona leptina i oreksigena. Leptin je hormon koji se proizvodi u masnom tkivu i deluje na hipotalamus, koji reguluje apetit i telesnu masu. Oreksigeni su supstance koje deluju na apetit i telesnu masu kroz različite mehanizme, uključujući regulaciju neurotransmitera i hormona.

Uvod

Često čujemo da je „danas gojaznost dobila epidemijske razmere” u razvijenom svetu i zemljama u tranziciji. Ovo se bazira na statističkom podatku da na primer u SAD 30-40% populacije ima telesnu masu iznad optimuma i da je prekomerna debljina (posebno u predelu abdomena) u vezi sa povećanim rizikom od kardiovaskularnih bolesti, dijabetesa i nekih vrsta kancera. Procene su da je u našoj zemlji oko 20% stanovništva gojazno. S obzirom da na ponašanje u ishrani utiču endokrini, neurofiziološki, psihološki i socioekonomski faktori, prevencija i lečenje gojaznosti je kompleksan zadatak.

Gojaznost se definiše kao višak masnog tkiva, a kvantifikuje se pomoću indeksa telesne mase (*body mass index*), BMI, koji je jednak količniku između telesne mase izražene u kilogramima (kg) i kvadrata telesne visine izražene u metrima (m). „Zdravi ljudi” imaju BMI od 20 do 25 kg/m², oni sa BMI od 26 do 29 kg/m² su prekomerno uhranjeni, oni sa BMI ≥ 30 kg/m² su gojazni, a sa BMI ≥ 40 kg/m² su patološki gojazni.

Mada se jednostavno može reći da je gojaznost poremećaj energetskog balansa u kome hronični unos kalorija jeste veći od njihove potrošnje, fiziologija kontrole telesne mase izuzetno je kompleksna i o patofiziologiji gojaznosti se mnogo ne zna. Mnogi hormoni i neuronski mehanizmi regulišu uzimanje hrane (apetit i sitost), njenu resorpciju, pretvaranje u masti, glikogen i dr., kao i njenu potrošnju (termogenezu i mišićni rad).

Regulacija uzimanja hrane

U hipotalamusu se nalaze centri za sitost i glad. Mada je hipotalamus glavni moždani centar koji reguliše apetit i energetski status, za ovu regulaciju važne su i druge moždane strukture: *nucleus accumbens*, *amygdala* i posebno *nucleus tractus solitarius* u meduli. Hipotalamus prima nervne signale iz gastrointestinalnog (GIT) sistema koji ga informišu o ispunjenosti želuca i hemijske signale iz krvi (glukoza, aminokiseline, masne kiseline) koji zajedno dovode do osećaja sitosti. Dalje, hipotalamus dobija signale od GIT hormona (insulin, glukagon, holecistokinin, grelin i dr.) i hormona koje luči masno tkivo (leptin), te signale iz moždane kore (vid, miris, ukus) koji takođe utiču na osećaj sitosti/gladi i naš odnos prema hrani. Neke od ovih supstanci se oslobađaju tokom ili u očekivanju obroka, uglavnom su inhibitorne po svojoj prirodi i dovode do osećaja sitosti, dok grelin, гастриčni hormon, prouzrokuje glad, a leptin koji se oslobađa iz adipoznog tkiva, prevashodno reguliše potrošnju energije dugoročno. Ciljna mesta dejstva hormona sa periferije su receptori na vagusnim aferentnim vlaknima i/ili u hipotalamusu (ili u drugim centrima CNS-a). Monoamini kao što su noradrenalin (NA), serotonin (5-hidroksitriptamin, 5-

HT), dopamin (DA) i histamin (H) takođe igraju ulogu u modulaciji osećaja sitosti/gladi. Gama-aminobuterna kiselina (GABA), glavni inhibitorni neurotransmiter u mozgu deluje kao stimulator apetita.

Upotreba izvesnih lekova može da poveća rizik od porasta telesne mase, dok s druge strane neki lekovi imaju potencijal da smanje telesnu masu. Jatrogena gojaznost ili gubitak telesne mase mogu u mnogome doprineti pridržavanju terapijskom režimu mnogih lekova u tretmanu izvesnih hroničnih bolesti. Treba naglasiti da ne postoji jasna klasifikacija na lekove koji povećavaju i one koji smanjuju telesnu masu, i da ovi efekti zavise od individualne varijabilnosti, veličine doze i dužine primene leka.

Lekovi koji kao sporedni efekat mogu imati promenu telesne mase

Najvažniji predstavnici ovih lekova su:

1. antihipertenzivi: β blokatori, diuretici, ACEI
2. steroidi: kortikosteroidi, danazol, oralni kontraceptivi
3. neurološki/psihijatrijski lekovi: antipsihotici, antidepresivi, antiepileptici
4. ostali lekovi: imunosupresivi, niacin, inhibitori proteaze, retinoidi
5. metformin
6. levodopa

Biće reči o pretpostavljenim mehanizmima uticaja na telesnu masu samo najčešće korišćenih lekova.

Pretpostavljeni mehanizmi povećanja telesne mase pod dejstvom **β blokatora** uglavnom se svode na smanjenje bazalnog metabolizma, termogeneze i lipolize, kao i smanjenje potrošnje energije zbog osećanja umora i smanjenja anksioznosti. Pored efekta na povećanje telesne mase, β blokatori mogu imati i metaboličke neželjene efekte u smislu povećanja incidence dijabetesa melitusa tipa 2, povećanja koncentracije triglicerida i smanjenja HDL holesterola. Pa i pored ovih neželjenih efekata β blokatori nisu kontraindikovani kod dijabetičara, mada kardioselektivni β blokatori imaju prednost. β blokatori imaju važne apsolutne indikacije: ishemijska bolest srca, hronična srčana insuficijencija i aritmije. Međutim, u gojaznih pacijenata sa hipertenzijom, a bez pomenutih srčanih oboljenja β blokatori, posebno u kombinaciji sa tiazidnim diureticima nisu prvi izbor lekova, već su to ACEI i diuretici. ACEI mogu smanjiti telesnu masu.

Gojaznost i metabolički sindrom¹, uz povećan rizik od nastanka kardiovaskularnih bolesti i dijabetesa tipa 2 su važni problemi za pacijente koji su na terapiji posebno atipičnim antipsihoticima. Najveći uticaj na rast telesne mase imaju olanzapin (Onzapin, Treana) i klopazapin (Leponex, Clozapin Sandoz), a znatno manji risperidon (Risipolept) i kvetiapin (Seroquel). Pretpostavlja se da centralno antagonističko dejstvo pre svega na nivou 5-HT₂ i H₁ receptora koje je uključeno i u antipsihotične efekte ovih lekova doprinosi nastanku gojaznosti. Antagonističko dejstvo na nivou D₂ receptora može da poveća 5-HT₂ uticaj na uzimanje hrane, pri upotrebi ovih lekova. Smatra se i da antagonističko dejstvo na nivou α₁ receptora doprinosi povećanju telesne mase. Manji uticaj na rast telesne mase imaju tipični antipsihotici npr. haloperidol (Haldol), verovatno usled relativne selektivnosti za antagonizaciju D₂ receptora, posebno u odnosu na 5-HT₂ receptore.

Triciklični antidepresivi (TCA) (klomipramin, [Anafranil], amitriptilin [Tryamil]) i MAO inhibitori imaju veći potencijal da izazovu porast telesne mase nego selektivni inhibitori preuzimanja 5-HT (SSRI). Zapravo, SSRI mogu izazvati gubitak apetita i telesne mase, i taj je efekat primećen na početku terapije kod fluoksetina (Flunirin, Flunisan) na primer, međutim, dugoročno posmatrano fluoksetin može izazvati povećanje telesne mase. Primena mirtazapina (Tifona, Remirta), blokatora 5-HT₂, 5-HT₃, α₂, i H₁ receptora je u vezi sa rizikom od rasta telesne mase, dok bupropion (Wellbutrin XR), blokator preuzimanja noradrenalina i dopamina, može da smanji telesnu masu. Potencijal TCA da izazovu rast telesne mase dovodi se u vezu sa njihovim antagonističkim dejstvima na nivou H₁, α₁ i muskarinskih (M) receptora, koja su mnogo manje prisutna u mehanizmu dejstva SSRI.

Epilepsija *per se* uglavnom ne dovodi do promene telesne mase, ali se pacijenti sa epilepsijom obično manje bave fizičkom aktivnošću u poređenju sa zdravim ljudima, što navodi na zaključak da su osnovni faktori koji doprinose promeni telesne mase u ovih bolesnika: životne navike i antiepileptici. Antiepileptici koji mogu dovesti do porasta telesne mase su: valproinska kiselina/valproat (Eftil, Depakine), pregabalin (Lyrica), gabapentin (Neurontin), vigabatrin i u nekim slučajevima karbamazepin (Galepsin, Tegretol). Na telesnu masu uglavnom ne utiču: lamotrigin (Lamotral, Lamictal), levetiracetam (Keppra) i fenitoin, dok topiramamat (Convol, Topactal), felbammat i zonisamid

¹ Mada postoji više definicija metaboličkog sindroma (MS) najviše je prihvaćen stav da za dijagnozu MS treba da budu ispunjena najmanje tri kriterijuma od sledećih pet: 1. abdominalna gojaznost, 2. insulinska rezistencija, 3. povećan nivo triglicerida, 4. smanjen nivo HDL holesterola i 5. povećan krvni pritisak.

mogu da smanje masu tela. U mnogim prospektivnim i retrospektivnim studijama je pokazano da valproinska kiselina/valproat u značajnom stepenu doprinosi povećanju telesne mase. Povećanje telesne mase zapaža se već nakon 3 meseca po otpočinjanju terapije, i to češće kod žena nego kod muškaraca. Pretpostavlja se da valproati dovode do povećanja apetita povećanjem GABA transmisije u hipotalamusu, kao i akutnom redukcijom leptina iz adipoznog tkiva, što onda za posledicu ima povećanje apetita i masnog tkiva. Ukoliko dođe do povećanja telesne mase od 2 kg nakon prvog meseca po otpočinjanju terapije valproatom, trebalo bi preći na drugi antiepileptik. Za razliku od valproata topiramatom može dovesti do smanjenja telesne mase.

Lekovi u lečenju gojaznosti

Osnovu lečenja gojaznosti čine odgovarajuća dijeta i povećanje fizičke aktivnosti. Lekovi se primenjuju samo kao deo dugotrajnog integrativnog terapijskog pristupa problemu smanjenja telesne mase, koji pored primene leka obavezno obuhvata dijetu, promenu životnih navika, kao i povećanu fizičku aktivnost. Lečenje gojaznosti se primenjuje kod onih pacijenata čiji je BMI ≥ 30 kg/m², i kod kojih nije bilo redukcije telesne mase u poslednja 3 meseca i pored primenjene dijetete i povećane fizičke aktivnosti. Takođe, lečenje bi trebalo uvesti onim pacijentima čiji je BMI ≥ 27 kg/m², ako imaju i druge faktore rizika: dijabetes, koronarnu bolest, hipertenziju i obstruktivnu apneju pri spavanju. Danas u svetu i kod nas postoji samo 1 lek odobren za lečenje gojaznosti: **orlistat**, čiji je *mehanizam dejstva* inhibicija gastrointestinalne lipaze i sprečavanje razlaganja masti unetih hranom do masnih kiselina i glicerola, i na taj način smanjenje resorpcije masti i njihovo povećano izlučivanje putem stolice. Lečenje orlistatom bi trebalo produžiti i posle 12 meseci, samo onda kada je odnos korist/rizik od leka na strani koristi. U meta analizi 11 placebo-kontrolisanih kliničkih studija na preko 6000 pacijenata tokom 2-4 godine, orlistat je smanjio telesnu masu za 2,9% više nego u kontrolnoj grupi. Međutim, po prestanku primene orlistata, može postepeno doći do vraćanja telesne mase. Orlistat se može propisivati pacijentima od 18. godine života. Ovaj lek je registrovan u našoj zemlji (Xenical, Alli) i još u oko 100 zemalja sveta. *Kontraindikacije* za primenu orlistata su: hronični malapsorptivni sindrom i holestaza. Vrlo česti *neželjeni efekti* orlistata su masna ili uljasta stolica, hitni nagoni na stolicu, povećana učestalost defekacije, flatulencija, glavobolja, infekcije gornjih respiratornih organa, influenza. U poslednje vreme posebno se prate slučajevi hepatotoksičnih reakcija na orlistat. Suplementarna terapija liposolubilnim vitaminima mogla bi se po potrebi primeniti. Ukoliko su potrebni multivitaminski suplementi, treba da se uzimaju najmanje 2 sata posle primene orlistata ili pre spavanja. Orlistat može smanjiti resorpciju istovremeno

primenjenih
interakcije nij
ali značaj drug

Za razli
centralnim
psihijatrijskih
glučne hiper
rizika od infar

Kliničk
doprineti sma
između jatrog
leka. Kada s
mase kao po
razmotriti m
odobrenog le
nastale prom
lekovima, m
kontrolisani
aktivnosti. O
rizik od nast

Literatura

1. Barnes
17th ed.
2. Ben-M
2007; 4
3. British
Royal F
4. Ivanovi
5. Lagace
and r
Endocr
6. Martin
Electro
7. Reynol
pharma

primenjenih kontraceptivnih pilula ili ciklosporina. Klinički značaj prve interakcije nije veliki zbog mogućnosti primene i drugih metoda kontracepcije, ali značaj druge interakcije mogao bi biti ozbiljan.

Za razliku od orlistata koji deluje periferno, lekovi koji suprimiraju apetit centralnim mehanizmima su povučeni iz upotrebe usled: izazivanja psihijatrijskih oboljenja i zavisnosti (amfetamini), oboljenja srčanih valvula i glaukoma hipertenzije (deksfenfluramin, fenfluramin i fentermin) i povećanja rizika od infarkta miokarda i šloga (sibutramin).

Klinički značaj. Jatrogena gojaznost/gubitak telesne mase može doprineti smanjenju adherence propisanoj terapiji, ali treba napraviti razliku između jatrogenog i „normalnog” porasta/gubitka telesne mase tokom primene leka. Kada se pretpostavi da je došlo do porasta/neželjenog gubitka telesne mase kao posledice primene izvesnih lekova treba, ukoliko je izvodljivo, razmotriti mogućnost uvođenja kombinacije dijeta, fizičke aktivnosti i odobrenog leka za lečenje gojaznosti ili zamene/dodavanja leka koji će smanjiti nastale promene telesne mase. U lečenju gojaznosti koja nije izazvana lekovima, možemo koristiti samo jedan registrovan lek - orlistat, ali uz kontrolisani režim ishrane, izmenu životnih navika i povećanje fizičke aktivnosti. Ovaj lek se preporučuje uglavnom gojaznim pacijentima koji imaju rizik od nastanka bolesti koje su posledica gojaznosti.

Literatura

1. Barnes PJ. Asthma. In: Fauci AS. ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill Companies, 2008: 1596-607.
2. Ben-Menachem E. Weight issues for people with epilepsy--a review. *Epilepsia* 2007; 48 Suppl 9: 42-5.
3. British National Formulary (BNF), Number 61. British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. London; 2011.
4. Ivanović Lj. ur., Registar lekova 2011. BB Soft, Beograd, 2011.
5. Lagace DC, McLeod RS, Nachtigal MW. Valproic acid inhibits leptin secretion and reduces leptin messenger ribonucleic acid levels in adipocytes. *Endocrinology* 2004; 145: 5493-503.
6. Martindale: The Complete Drug Reference, The Pharmaceutical Press, 2007, Electronic version.
7. Reynolds GP, Kirk SL. Metabolic side effects of antipsychotic drug treatment-pharmacological mechanisms. *Pharmacol Ther* 2010; 125: 169-79.

8. Sharma AM, Pischon T, Hardt S, Kunz I, Luft FC. Hypothesis: Beta-adrenergic receptor blockers and weight gain: A systematic analysis. *Hypertension* 2001; 37: 250-4.
9. Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F. Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. *Obes Rev* 2011; 12: e32-43. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00800.x.

Drug influence on appetite and body weight

Radica Stepanović-Petrović

University of Belgrade - Faculty of Pharmacy, Department of Pharmacology, Vojvode Stepe 450, 11221 Belgrade, Serbia

Summary

It is said that developed world, as well as countries in transition are experiencing an „epidemic of obesity”. Iatrogenic obesity may contribute to this issue. The scope of this paper is common used drugs with orexigenic/anorexigenic properties, as well as treatment of obesity.

Key words: iatrogenic obesity, obesity, orlistat
