

Zaznělo na Cyklu odborných seminářů společnosti PharmaSwiss V únoru a březnu 2024

Obezita a farmakoterapie pod lupou

**Zpracováno na základě přednášek doc. MUDr. Ľubici Cibičkové, Ph.D.,
a doc. MUDr. Martina Anderse, Ph.D.**

Cyklus odborných seminářů společnosti PharmaSwiss, který proběhl v šesti českých městech v únoru a březnu 2024, přinesl aktuální poznatky o patofyziologii obezity a možnostech její léčby. Přinášíme souhrn vybraných přednášek.

Doc. Cibičková (diabetolog, obezitolog) zdůraznila, že obezitu je třeba chápat jako chronické, recidivující, onemocnění vyžadující doživotní léčbu. Jídelní chování regulují dvě mozková centra – hypothalamické, fungující na základě vyhodnocení hladu/sytosti, a mezolimbický systém, který reguluje příjem potravy na základě pocitu odměny. U obézních pacientů mezolimbická regulace výrazně převažuje nad hypothalamickou a může spouštět tzv. emoční jezení – konzumaci jídla pro potěšení nebo řešení negativních emocí. Opakované selhání pokusů o redukci tělesné hmotnosti je často důsledkem dominance právě této hédonické složky regulace příjmu potravy. Emoční hlad je jedním ze čtyř identifikovaných fenotypů obezity. Bylo doloženo, že léčba obezity zvolená na základě jejího fenotypu vede k významně většímu poklesu tělesné hmotnosti. U emočních jedlíků lze k farmakoterapii obezity použít fixní kombinaci naltrexon/bupropion. Kromě hédonické složky regulace chutí a hladu ovlivňuje ale také hypothalamickou složku a vede k odbourávání tuků v tukové tkáni. Proto ji lze použít i u dalších dvou fenotypů obezity (hladový mozek a pomalé spalování). Jak ukázala souhrnná analýza dat z klinických studií fáze III, léčba obezity

kombinací naltrexon/bupropion vedla již po 8 týdnech k lepší kontrole nad chutěmi než placebo. Pacienti, kteří snížili tělesnou hmotnost během prvních 4 měsíců léčby naltrexonem/bupropionem alespoň o 5 %, dosáhli po roce redukce váhy o > 12 %.

Doc. Anders (psychiatr) poukázal na dnešní depresogenní a obezitogenní způsob života zahrnující přejídání, nedostatek některých živin, sedavý způsob života, nedostatek slunečního svitu, spánkovou deprivaci a sociální izolaci. Jak vysvětlil, nadměrné množství tuku v lidském organismu je příčinou doutnajícího systémového zánětu. Pokud objem tukové tkáně vzroste nad kritické množství, začne produkovat prozánětlivé cytokiny, jejichž nadbytek spolu se zvýšením leptinu a snížení adiponektinu vede k aktivaci imunitních dějů zasahujících i centrální nervový systém. Přispívá k tomu i zvýšená permeabilita střevní stěny daná změnou střevního mikrobiomu v důsledku nepříznivého složení stravy. Tento doutnající zánět může být cestou snížení tryptofanu a serotoninu příčinou deprese, úzkosti a poruch spánku, a navíc narušuje neurogenезi. Snížená koncentrace dopaminu a serotoninu má také dopad na funkci osy hypothalamus–hypofýza–nadledviny, což přispívá k rozvoji poruch nálady, schizofrenie a demence. V léčbě obezity se využívá bupropion, který je zároveň antidepresivem. Bupropion ovlivňuje množství noradrenalinu a dopaminu a zasahuje i do mechanismů negativního působení cytokinů v CNS. Synergické účinky s bupropionem vykazuje v léčbě obezity naltrexon.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: Med. Praxi. 2024;21(3):170-176

Článek přijat redakcí: 29. 4. 2024

MUDr. Zuzana Zafarová

zafarova@seznam.cz

Fenotypy obezity a umění volby farmakoterapie

Přednášela doc. MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D.

III. interní klinika, Obezitologická ambulance, FN Olomouc; Interní a diabetologická ambulance AIDIN VK, s. r. o., Hranice

Obezita jako chronické onemocnění s doživotní potřebou léčby

Obezita je onemocnění a měli by ji tak chápat nejen lékaři, ale i veřejnost a plátce zdravotní péče. Jde o onemocnění chronické, recidivující a celoživotní. Není přitom odlišné od jiných chronických chorob. Přerušení léčby jakékoli chronické nemoci vede k nezdržitelné progresi. Proto i léčba obezity musí být celoživotní.

Podle dosavadních poznatků existují biologické procesy, které udržují stabilní tělesnou hmotnost aktivním přizpůsobováním energetického příjmu energetickému výdeji v průběhu času, jde o tzv. „set point“ tělesné hmotnosti. Zvýšení tohoto „set pointu“ v důsledku dysfunkce procesů řídících příjem potravy vede k obezitě. Každý redukční cyklus (pokud o snížení tělesné hmotnosti) snižuje z důvodu adaptačních schopností lidského organismu bazální metabolismus. Tyto adaptační mechanismy se vyvinuly s cílem přežít období nedostatku. Jsou také důvodem, proč cílený pokles hmotnosti probíhá typicky ve skocích.

Centra regulace příjmu potravy – hypothalamus a mezolimbický systém

Příjem potravy, jídelní chování a tělesnou hmotnost regulují dvě mozková centra. Jde o hypothalamickou regulaci (1, 2), která slouží k detekci a integraci aktuálního energetického stavu (např. hladu, sytosti) a je nutná pro přežití jedince. Je založená na periferních signálech, jako jsou živiny, hormony, či nervové reflexy. Již tato regulace může být u obézních jedinců narušená, a to v podobě leptinové rezistence. Druhým regulačním systémem je mezolimbický systém odměny (3). Toto mozkové centrum reguluje motivaci, odměnu a přání spojené s aktivitami nutnými pro přežití jedince i rodu. V této hédonické složce regulace příjmu potravy hrají klíčovou roli dopaminergní systém a endopoidy.

Oba systémy vykazují obousměrné interakce při kontrole příjmu potravy. Mezolimbický systém odměny je ovšem u obézních lidí nadřazený hypothalamické homeostatické regu-

laci. Zvyšuje konzumaci chutného jídla, které obézním jedincům působí potěšení nebo kterým řeší negativní emoce (např. stres nebo depresi). Jde o tzv. emoční jzení (4). Jídelní chování pod vlivem emocí vede k nezdravému stravování, protože se předpokládá, že potraviny s vysokou energetickou densitou mohou zmírnit negativní afekt nebo stres. V důsledku toho zvyšuje emoční stravování příjem sladkých a tučných potravin neboli „jídla útěchy“. V experimentálních studiích bylo zjištěno, že emocionální jedlíci konzumují v reakci na stres více sladkých a tučných potravin (5).

Mezolimbický systém je zdrojem dopaminu. Dopamin je jedním z ústředních neurotransmiterů. V limbickém systému a mozkové kůře je zapojený do regulace motivací včetně odměny, trestu či bažení (craving). S nerovnováhou dopaminu je spojený rozvoj a progres psychóz a vznik různých závislostí. Také obezitu lze považovat za závislost. Závislost na chutném jídle (jako jsou např. průmyslově zpracované potraviny, ať už sladké nebo slané) je výraznou patologií obézních jedinců. Z těchto patofyziologických mechanismů vychází i vývoj léků proti obezitě a dopamin je důležitým terčem při léčbě obezity a nadřahy.

V regulaci příjmu potravy hraje významnou roli také kortizol. Ke zvýšené sekreci kortizolu dochází během stresu. Stresory jsou spojené jak s negativními, tak pozitivními emocemi, které snižují naši schopnost chovat se efektivně. Zvýšený výdej kortizolu snižuje sekreci dopaminu, což aktivuje pudové usilování o potěšení a vede k vyhledávání jídla (6). U obézních pacientů je proto důležitá anamnéza, protože jedinci s dlouhodobým stresem nemohou sami redukovat hmotnost a je nutná spolupráce s psychologem nebo psychiatrem.

Samotná silná vůle u mnohých jedinců s obezitou ke snížení tělesné hmotnosti nestačí. Značná část obézních pacientů opakovaně selhává v úsilí o zhubnutí vlivem nezvladatelných chutí a dominance hédonické složky regulace příjmu potravy. Jsou to právě chutě, které doslova ovládají mysl obézních jedinců. Neúspěšné pokusy o snížení tělesné hmotnosti jsou navíc silnou demotivací k dalšímu snažení.

Klinické studie prokázaly, že lepší kontrola emočního jzení je spojena s rychlejším, výraznějším a dlouhodobým poklesem tělesné hmotnosti. Ovládnutí hédonické složky řízení příjmu potravy pomáhá nejen farmakoterapie pomocí léků ovlivňujících centrální nervový systém, ale i psychologická podpora nemocných (7).

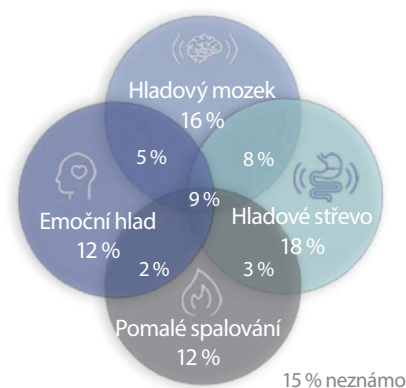
Personalizovaný přístup k terapii obezity – čtyři fenotypy obezity

Vzhledem k tomu, že příčina obezity se u jednotlivých pacientů liší, je nutný i individuální přístup k její léčbě. Stávající částečné odhalení patofyziologie obezity a vlivu různých faktorů umožňuje používat biologické ukazatele pro její diagnostiku a léčbu.

Nedávný pokus provedený na Mayo Clinic v USA s cílem léčit obezitu podle převládající patofyziologické poruchy odhalil čtyři fenotypy obezity (8). Autoři této práce u 450 dobrovolníků sledovali, kolik jídla ze švédského stolu musí sníst, aby dosáhli pocitu nasycení. Spočítali kalorie nutné k nasycení, měřili dobu, po kterou se lidé po jídle cítili nasycení, a zároveň pomocí zobrazovacích metod měřili rychlost vyprazdňování žaludku. Pomocí nepřímé kalorimetrie měřili metabolický obrát. Použili také dotazníky jídelního chování ke zhodnocení hédonického hladu.

Jako **hladový mozek** označili fenotyp, kdy jedinec musí sníst velké množství jídla, aby se cítil sytý. Takový jedinec sní jednorázově velké množství kalorií a jeho hypothalamus tedy zjevně nereaguje adekvátně na koncentraci glukózy, aminokyselin a mastných kyselin v krvi. Zjištěn

Obr. 1. Fenotypy obezity a jejich výskyt (8)



byl u 16 % zařazených. Druhým fenotypem je **pomalé spalování**, tedy snížený metabolický obrát. Jde o častou příčinu nadváhy např. u žen po menopauze nebo u jedinců s minimem pohybové aktivity (tj. s malým množstvím svalové hmoty a nízkým bazálním metabolismem), která byla zjištěna u 12 % jedinců v této studii.

Hladové střevo je označení fenotypu se zrychleným vyprazdňováním žaludku, kdy se jedinci rychleji vrací pocit hladu. Autoři jej identifikovali u 18 % vyšetřených. Čtvrtým fenotypem je **emoční hlad**, který je jednoznačně spojený s přejídáním vlivem emocí a bažení. Byl zjištěn u 12 % probandů a dobře ho odhalí specializované dotazníky (8). Jednotlivé fenotypy se mohou překrývat. Asi u 9 % vyšetřených byly zjištěny všechny čtyři fenotypy (Obr. 1). U 15 % obézních se fenotyp nepodařilo identifikovat (8).

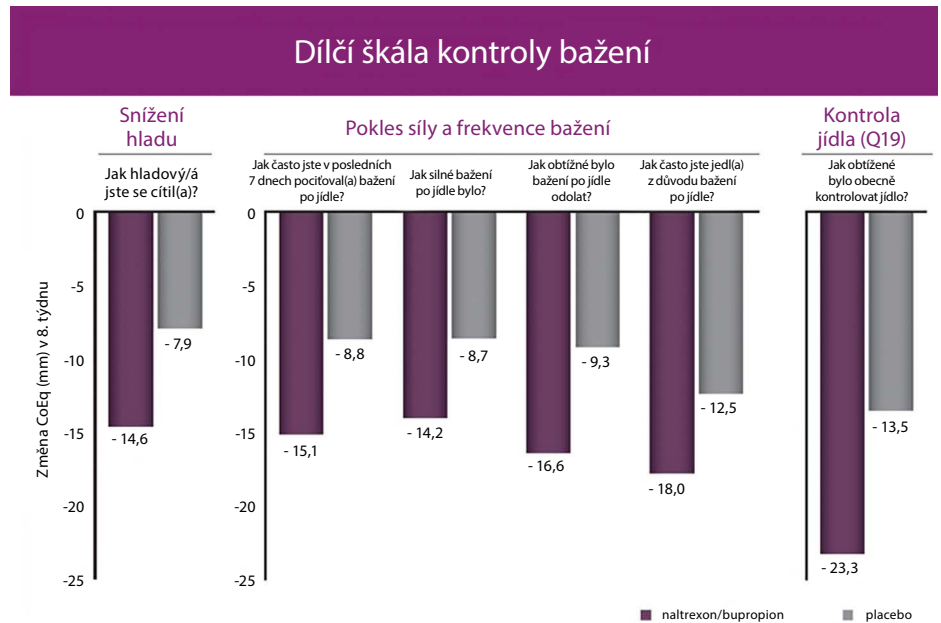
Na základě fenotypu obezity vybrali autoři studie farmakoterapii. U emočních jedlíků zvolili kombinaci naltrexon/bupropion, u jedinců s fenotypem hladový mozek použili kombinaci fentermin (zvyšující výdej energie) + topiramát (zvyšující pocit sytosti v hypothalamu) (tato kombinace není v EU dostupná), fenotyp označený jako hladové střevo léčili injekcemi liraglutidu (zpomalujícím vyprazdňování žaludku) a pomalé spalování pomocí fenterminu a odporového silového tréninku. Farmakoterapie podávaná cíleně podle fenotypu obezity byla porovnána s medikamentózní léčbou předepsanou podle úvahy lékaře a preference pacienta bez ohledu na fenotyp. Po jednom roce léčby dosáhli pacienti léčeni podle fenotypu obezity významně lepších výsledků, než pacienti bez zařazení ke konkrétnímu fenotypu. Průměrný pokles tělesné hmotnosti byl u pacientů léčených podle fenotypu obezity 1,75× vyšší (8).

Tato studie nebyla designovaná tak, aby prokázala lepší nebo horší účinnost jednotlivých antiobezitik. Pouze doložila, že výběr antiobezitika podle fenotypů zvyšuje úbytek tělesné hmotnosti.

Fixní kombinace naltrexon/bupropion

Bupropion je lék používaný od roku 1989 v terapii depresivních onemocnění a k odvykání kouření. Snižuje také příjem potravy. Jeho mechanismus účinku zahrnuje inhibici zpětné

Obr. 2. Snazší ovládnutí emočního jezení u obézních jedinců při užívání fixní kombinace naltrexon/bupropion nebo placebo (9)



CoEq – Control of Eating Questionnaire (dotazník kontroly jezení)

ho vychytávání dopaminu a noradrenalinu, a také aktivaci hypothalamické proopiome-lanokortinové anorexigenní osy. Naltrexon je opioidní antagonist používaný od roku 1984 při léčbě závislosti na opioidech a alkoholu. Rovněž snižuje příjem potravy, a to cestou inhibice opioidních neuronů tlumících hypothalamickou melanokortinovou anorexigenní osu, a také inhibice systému „odměn“ v CNS.

Fixní kombinace naltrexon/bupropion ovlivňuje tedy jak hypothalamickou, tak hédonickou složku regulace příjmu potravy. Ve výše uvedené studii byla tato kombinace použita u jedinců s fenotypem obezity nazvaným emoční hlad. Z uvedeného mechanismu účinku těchto látek ale vyplývá, že lze jejich kombinaci použít u tří ze čtyř definovaných fenotypů. Kromě potlačení chutí a hladu u fenotypu emočního hladu dovede kombinace naltrexon/bupropion navodit v hypothalamu pocit sytosti po jídle, a může se tak uplatnit i u fenotypu nazvaného hladový mozek, a také zajišťuje odbourávání tuků v tukové tkáni, díky čemuž je použitelná u fenotypu pomalé spalování.

Na základě souhrnných dat z klinických studií fáze III bylo hodnoceno, jak kombinace naltrexon/bupropion ovlivní hédonickou složku příjmu potravy. U více než 3 000 obézních účastníků byl použit dotazník zahrnující šest otázek,

který hodnotil kontrolu hladu a chutí k jídlu. Již po 8 týdnech udávali pacienti léčení kombinací naltrexon/bupropion významně lepší kontrolu nad svými chutěmi, než pacienti ve skupině s placebem (9). Jednalo se o zmírnění hladu, síly a frekvence bažení po konzumaci jídla a o lepší kontrolu nad jídlem (Obr. 2) (9).

Pacienti byli rozděleni do tercílů na základě výsledků na dílčí škále kontroly chutí po 8 týdnech léčby naltrexonem/bupropionem. V horním tercilu byli pacienti s nejlepší kontrolou chutí, v dolním tercilu pacienti s nejhorší kontrolou chutí. Procentuální pokles tělesné hmotnosti v 56. týdnu byl největší u pacientů, kteří iniciálně dosáhli nejlepší kontroly chutí (9). Je tedy zřejmé, že léčebný úspěch významně závisí na tom, jak se dotýčnému podaří dostat hédonický hlad a chutě pod kontrolu. S tím souvisí i doporučení pokračovat v léčbě obezity naltrexonem/bupropionem po 16 týdnech pouze u těch pacientů, u nichž je dosaženo efektu definovaného jako nejméně 5% úbytek tělesné hmotnosti (10). V porovnání s placebem bylo u těchto pacientů s odpovědí na léčbu naltrexonem/bupropionem dosaženo po 56 týdnech léčby významně větší procentuální redukce hmotnosti (-12,4 % vs. -3,4 % u placebo, $p < 0,001$) (11). To znamená, že pacienti, kteří sníží tělesnou hmotnost během prvních čtyř měsíců léčby naltrexonem/bupropionem alespoň o 5 %, dosahují po roce úbytku tělesné hmotnosti o více než 12 %.

INZERCE

Závěr

Obezitu je třeba chápat jako chronické onemocnění. Problémem většiny obézních jedinců a také hlavní příčinou selhání léčby obezity jsou chuť a „emoční hlad“. Znovunabytá kontrola nad chutí k jídlu významně pomáhá v léčbě

obezity. Stanovení fenotypu obezity a odpovídající výběr farmakoterapie dle mechanismu účinku prokazatelně vedou k vyššímu úbytku hmotnosti. Fixní kombinace naltrexon/bupropion ovlivňuje jak hypothalamickou, tak hédonickou složku regulace příjmu potravy.

U obézních jedinců, u nichž je po 16 týdnech léčby touto kombinací dosaženo nejméně 5% úbytku tělesné hmotnosti, lze po jednom roce léčby počítat s >12% redukcí váhy. Léčba obezity musí být podobně jako u ostatních chronických onemocnění doživotní.

Obézní mozek

Přednášel doc. MUDr. Martin Anders, Ph.D.

Psychiatrická klinika, 1. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Všeobecná fakultní nemocnice v Praze

Depresogenní a obezitogenní životní styl

Obezita patří spolu s kardiovaskulárními chorobami, hormonálními poruchami, nádory a záněty gastrointestinálního traktu, dermatologickými a revmatologickými chorobami, osteoporózou, migrénou, alergiemi a depresivními či úzkostnými poruchami mezi civilizační onemocnění. Tato onemocnění se často vyskytují současně a jejich riziko dnes stoupá i u mladších věkových skupin. Příčinou prudkého nárůstu jejich prevalence je rychlá změna životního stylu populace na depresogenní/obezitogenní způsob života, který zahrnuje přejídání, nedostatek některých živin, sedavý způsob života, nedostatek slunečního svitu (a následně vitamínu D), spánkovou deprivaci a sociální izolaci.

Pokud porovnáme současný životní styl se životem dělníků ve střední viktoriánské době (v letech 1850–1880), je nápadná jejich výrazně vyšší pohybová aktivita – 55 až 70 hodin týdně v podobě práce a volnočasových aktivit (zahradničení, kopaná). Vzhledem k tomu byl kalorický příjem u těchto dělníků skoro dvojnásobný než dnes, přičemž jejich strava obsahovala 8–10 porcí ovoce a zeleniny denně, více nenasycených mastných kyselin a výrazně méně transmastných kyselin, soli a cukru a také méně alkoholu. Délka života dělníků (po odečtení dětí, které zemřely do 5 let věku) dosahovala 75 let u mužů a 73 let u žen, a to včetně mortality související s těhotenstvím a porody. Současná střední délka života Čechů při vyspělé zdravotní péči není příliš odlišná (76 let u mužů a 82 let u žen). Výskyt degenerativních onemocnění byl u dělníků ve viktoriánské době navíc 10× nižší než v dnešní populaci (12).

Doutnající systémový zánět jako důsledek obezity

Všechny výše popsané změny životního stylu mají dopad na funkci imunitního systému. Od roku 1950 jsme svědky prudkého nárůstu tzv. imunitně modulovaných chorob, jako je roztroušená skleróza, astma, Crohnova choroba či diabetes 1. typu (13). Současně vedou změny ve způsobu stravování (stále větší porce jídla, konzumace průmyslově zpracovaných potravin) a nedostatek pohybové aktivity k nárůstu prevalence obezity (14, 15). Podílí se na něm i nedostatek spánku, který vede k řadě dějů, jako jsou snížení leptinu a glukagonu podobného peptidu (GLP-1), zvýšení ghrelinu, volných mastných kyselin a katecholaminů, prozánětlivé změny (zvýšení interleukinu 6 a tumor nekrotizujícího faktoru α), zvýšení aktivity sympatiku a aktivace mozku v reakci na příjem potravy. Důsledkem je inzulinová rezistence, snížená aktivita β -buněk pankreatu a narušení energetické homeostázy – rozvíjí se diabetes 2. typu a obezita (16).

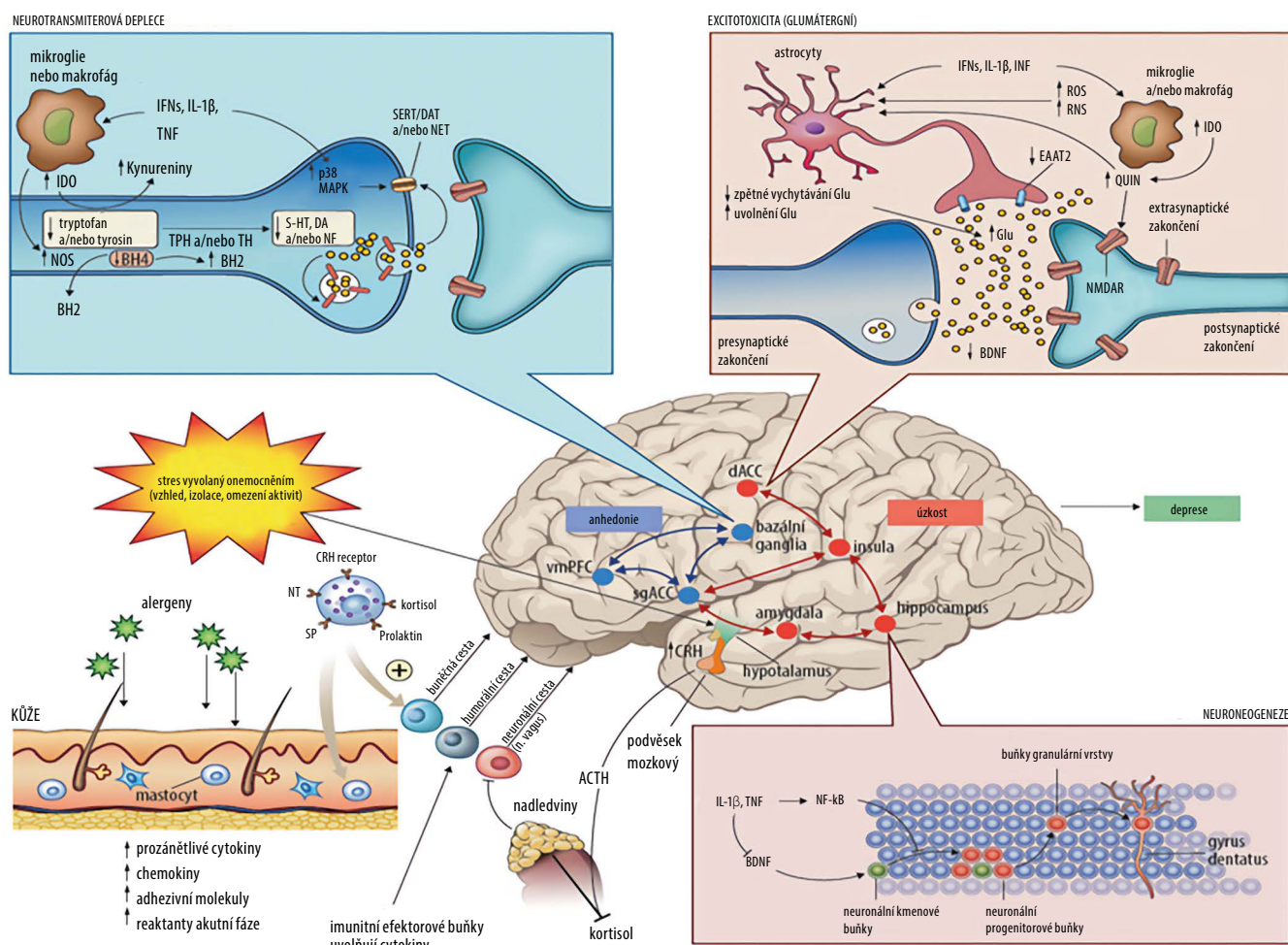
Nadměrné množství tuku v lidském organismu je podle posledních poznatků příčinou doutnajícího systémového zánětu. Pokud objem tukové tkáně vzroste nad kritické množství, začíná produkovat prozánětlivé cytokiny (interleukin [IL]-1 β , IL-6, IL-2, IL-17, tumor nekrotizující faktor α [TNF- α], interferon γ) a současně dochází k dysfunkci adipokínů (zvýšení leptinu a snížení adiponektinu) (17). Rozvíjí se chronický systémový zánět, který zahrnuje i aktivaci imunitních dějů v centrálním nervovém systému (CNS). Potenciální spouštěči tohoto zánětu jsou nadměrný příjem některých složek potravy, např. volných mastných kyselin, mechanický stres vznikající interakcí mezi expandujícími adipocyty a mezibuněčnou hmotou, hypoxie v důsledku narůstajícího objemu tukové tkáně, ale také vyšší množství antigenů pronikajících do cirkulace propustnější střevní stěnou (17).

Zvýšená permeabilita střevní stěny je dána změnou střevního mikrobiomu v důsledku změny složení stravy. Vede k narušení osy střev–mozek. U obézních jedinců ovlivňuje zvýšené množství cytokinů a adipokínů spolu s infiltrací tkáně imunitními buňkami pronikajícími přes rozvolněný endotel i vlastní činnost CNS (18).

Dopad systémového zánětu na poruchy nálady a neurodegeneraci

Přítomnost cytokinů v mozku vyvolává chování typické pro infekční onemocnění, tzv. sickness behaviour. Účelem tohoto chování, které bylo zjištěno u různých živočišných druhů, je eliminovat činnost jedince ve skupině. Při tomto procesu se ale spotřebovává ve zvýšené míře tryptofan potřebný pro tvorbu serotoninu. Nedostatek serotoninu a následně také melatoninu (jehož prekurzorem je serotonin) vede k rozvoji deprese, úzkosti a poruch spánku. Tento mechanismus vysvětluje některé fenotypy chování pacientů při zánětlivém onemocnění, jako je smutek, sebevražedné myšlenky, narušení kognice, narušení spánku a cirkadiálních rytmů, ztráta radosti či nedostatek energie (19). Aktivní zánět ovšem také narušuje neuroneogenezi (20). Dochází totiž ke změně tvorby excitotoxických látek, např. glutamátu, který v nadbytku působí neurotoxicky a brzdí tvorbu nových neuronů. Snížená koncentrace dopaminu a serotoninu také narušuje funkci osy hypothalamus–hypofýza–nadledviny, což může významně přispívat k rozvoji poruch nálady, schizofrenie a demence (21). Na základě aktivity zánětu stanovené například pomocí sérové koncentrace C-reaktivního proteinu (CRP) lze odhadnout míru narušení kognitivních funkcí. Se zvýšenou koncentrací CPR koreluje koncentrace glutamátu v bazálních gangliích, a ta koreluje s postižením kognitivních funkcí

Obr. 3. Vliv prozánětlivých cytokinů na funkce mozku (19)



(22). Prostřednictvím systémového doutnajícího zánětu tak obezita nepříznivě ovlivňuje CNS a navozuje funkční a strukturální změny mozku zjištěné pomocí zobrazovacích metod.

Synergické účinky naltrexonu a bupropionu v CNS

Jak již bylo uvedeno, v regulaci energetické homeostázy organismu je důležitý mechanismus regulace příjmu potravy v hypothalamu, ale také mechanismus odměny řízený mezolimbickým systémem. V léčbě

obezity lze využít látky s antidepresivními účinky. Bupropion je antidepresivum, které ovlivňuje množství noradrenalinu a dopaminu a zasahuje i do mechanismů negativního působení cytokinů v CNS. Synergické účinky v léčbě deprese vykazuje naltrexon (23). Byl prokázán vliv bupropionu na snížení TNF- α a zvýšení mozkového neurotrofického faktoru (BDNF) u respondérů, u kterých bylo při jeho podávání dosaženo poklesu skóre na Hamiltonově psychiatrické stupnici pro posuzování deprese (24).

Závěr

Obezita má podobně jako duševní poruchy multifaktoriální etiologii. Cestou doutnajícího systémového zánětu vede ke změnám fungování mozku a navozuje neurodegeneraci. Již dnes lze pacientům nabídnout látky, které brzdí procesy akcelerace stárnutí neuronálních struktur a současně navozují chování, které může přispět k léčbě obezity. Jak potvrzují současné poznatky, v léčbě obezity je nutný komplexní přístup.

LITERATURA

1. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res.* 2014 Jun; 84:1-11.
2. Yu JH, Kim MS. Molecular mechanisms of appetite regulation. *Diabetes Metab J.* 2012 Dec; 36(6):391-398.
3. Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al. Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature.* 2006 Sep 21; 443(7109):289-295.
4. Volkow ND, Wang GJ, Tomasi D, Baler RD. Obesity and addiction: neurobiological overlaps. *Obes Rev.* 2013 Jan; 14(1):2-18.

5. Aparicio E, Canals J, Arijia V, et al. The role of emotion regulation in childhood obesity: implications for prevention and treatment. *Nutr Res Rev.* 2016 Jun; 29(1):17-29.
6. Schulte EM, Avena NM, Gearhardt AN. Which foods may be addictive? The roles of processing, fat content, and glycemic load. *PLoS One.* 2015 Feb 18; 10(2):e0117959.
7. Dalton M, Finlayson G, Walsh B, et al. Early improvement in food cravings are associated with long-term weight loss success in a large clinical sample. *Int J Obes (Lond).* 2017 Aug; 41(8):1232-1236.
8. Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, et al. Selection of An-

- tiobesity Medications Based on Phenotypes Enhances Weight Loss: A Pragmatic Trial in an Obesity Clinic. *Obesity (Silver Spring).* 2021 Apr; 29(4):662-671.
9. Glider K, Dalto, M, Halseth A, et al. PP5.13 Food craving and weight loss: An integrated analysis of the effects of prolonged release naltrexone/bupropion on the cravings and mood sub-scales of the Control of Eating Questionnaire. *Obesity Facts.* 2016; 9(suppl 1):80-80.
10. SPC Mysimba. www.sukl.cz
11. Walsh B, Plodkowski RA, Shan K, et al. T8.P0.108 Early achievement of significant weight loss with prolonged release nal-

trexone/bupropion is associated with additional weight loss at one year – an integrated analysis of four phase 3 trials. *Obesity Facts*. 2015;8(suppl 1):240-240.

12. Clayton P, Rowbotham J. How the mid-Victorians worked, ate and died. *Int J Environ Res Public Health*. 2009 Mar;6(3):1235-1253.

13. Bach JF. The effect of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*. 2002 Sep 19;347(12):911-920.

14. Davidson TL, Tracy AL, Schier LA, et al. A view of obesity as a learning and memory disorder. *J Exp Psychol Anim Learn Cogn*. 2014 Jul;40(3):261-279.

15. Egger G, Dixon J. Beyond obesity and lifestyle: a review of 21st century chronic disease determinants. *Biomed Res*

Int. 2014;2014:731685.

16. Antza C, Kostopoulos G, Mostafa S, et al. The links between sleep duration, obesity and type 2 diabetes mellitus. *J Endocrinol*. 2021 Dec 13;252(2):125-141.

17. Karczewski J, Zielińska A, Staszewski R, et al. Obesity and the Brain. *Int J Mol Sci*. 2022 May 30;23(11):6145.

18. Woo A, Botta A, Shi SSW, et al. Obesity-Related Neuroinflammation: Magnetic Resonance and Microscopy Imaging of the Brain. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 8; 23(15): 8790.

19. Anders M, Gkalpakiotis S, Rob F, et al. Atopická dermatitida a psychické komorbidity. *Čes-slov Derm*. 2022;97(5):196-208.

20. Ryan SM, Nolan YM. Neuroinflammation negatively affects adult hippocampal neurogenesis and cognition:

can exercise compensate? *Neurosci Biobehav Rev*. 2016 Feb;61:121-31.

21. Halaris A, Leonard BE (eds). *Neuroprogression in Psychiatric Disorders*. Basel, Karger. 2017:182 s.

22. Haroon E, Miller AH, Sanacora G. Inflammation, Glutamate, and Glia: A Trio of Trouble in Mood Disorders. *Neuropsychopharmacology*. 2017 Jan;42(1):193-215.

23. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res*. 2014 Jun;84:1-11.

24. Tafseer S, Gupta R, Ahmad R, et al. Bupropion monotherapy alters neurotrophic and inflammatory markers in patients of major depressive disorder. *Pharmacol Biochem Behav*. 2021 Jan;200:173073.