

Suplementacija oleoiletanolamidom kao intervencija kod pretilosti

Pejić, Ana

Undergraduate thesis / Završni rad

2019

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Food Technology and Biotechnology / Sveučilište u Zagrebu, Prehrambeno-biotehnološki fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:159:327233>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the Faculty of Food Technology and Biotechnology](#)



Sveučilište u Zagrebu
Prehrambeno-biotehnološki fakultet
Preddiplomski studij Nutricionizam

Ana Pejić

7389/N

**SUPLEMENTACIJA OLEOILETANOLAMIDOM KAO
INTERVENCIJA KOD PRETILOSTI
ZAVRŠNI RAD**

Predmet: Osnove fiziologije čovjeka

Mentor: doc. dr. sc. Tomislav Vladušić

Zagreb, 2019.

TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

Završni rad

Sveučilište u Zagrebu

Prehrambeno-biotehnološki fakultet

Preddiplomski sveučilišni studij Nutricionizam

Zavod za biokemijsko inženjerstvo

Laboratorij za biologiju i genetiku mikroorganizama

Znanstveno područje: Biotehničke znanosti

Znanstveno polje: Nutricionizam

Suplementacija oleoiletanolamidom kao intervencija kod pretilosti

Ana Pejić, 00582107758

Sažetak: Pretilost je trenutačno jedan od vodećih javnozdravstvenih problema, a predstavlja rizik za razvoj kroničnih bolesti koje su glavni uzrok mortaliteta u svijetu. Farmakološka intervencija je primjenjiva kod pretilih osoba koje ne uspijevaju smanjiti tjelesnu masu modifikacijom prehrane i drugih životnih navika, a pritom je bitno osigurati sigurne i učinkovite lijekove. Istraživanjima na životinjama uočeno je da oleoiletanolamid, endogeni spoj, ima učinak na smanjenje tjelesne mase, apetita, lipida u krvi i jetri, i upale u organizmu, zbog čega bi mogao biti učinkovito sredstvo za pomoć pri mršavljenju pretilim osobama. Razgradnjom daje niskorizične produkte oleat i etanolamin. Pregled literature je pokazao da je malo istraživanja provedeno na ljudima, ali do sada se suplementacija pretilih pojedinaca pokazala učinkovitim.

Ključne riječi: farmakološko liječenje pretilosti, oleoiletanolamid, suplementacija

Rad sadrži: 30 stranica, 6 slika, 2 tablica, 104 literaturnih navoda, 0 priloga

Jezik izvornika: hrvatski

Rad je u tiskanom i elektroničkom obliku pohranjen u knjižnici Prehrambeno-biotehnološkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: doc. dr. sc. *Tomislav Vladušić*

Pomoć pri izradi: -

Datum obrane: srpanj 2019.

BASIC DOCUMENTATION CARD

Bachelor thesis

University of Zagreb

Faculty of Food Technology and Biotechnology University

Undergraduate study Nutrition

Department of Biochemical Engineering

Laboratory for Biology and Microbial Genetics

Scientific area: Biotechnical Sciences

Scientific field: Nutrition

Intervention in obesity with oleoylethanolamide supplementation

Ana Pejić, 00582107758

Abstract: Obesity is currently one of the leading public health issues as a risk factor for chronic diseases which are the main cause of deaths in the world. Pharmacological intervention can be used in obese patients who have difficulty losing weight by modifying diet and lifestyle habits, nevertheless the medicines need to be safe and efficient. Animal research has demonstrated oleoylethanolamide, an endogenous compound, to have an impact on reducing weight, lowering appetite as well as plasma and liver lipids, and finally decreasing inflammation. For those reasons this compound is considered to be a potential medicine for weight reduction. Oleoylethanolamide hydrolysis products, oleate and ethanolamine, carry low health risks. So far little research has been done in humans, but the results indicate oleoylethanolamide supplementation in obese patients was efficient.

Keywords: oleoylethanolamide, pharmacological treatment of obesity, supplementation

Thesis contains: 30 pages, 6 figures, 2 tables, 104 references, 0 supplements

Original in: Croatian

Thesis is in printed and electronic form deposited in the library of the Faculty of Food Technology and Biotechnology, University of Zagreb, Kačićeva 23, 10 000 Zagreb

Mentor: doc. dr. sc. *Tomislav Vladušić*

Technical support and assistance: -

Defence date: July, 2019.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
2. TEORIJSKI DIO	2
2.1. PRETILOST	2
2.1.1. Poveznica pretilosti s prehranom	3
2.1.2. Liječenje pretilosti	5
2.2. ENDOGENI OLEOILETANOLAMID	6
2.2.1. Mjesta biosinteze	6
2.2.2. Mehanizam biosinteze i razgradnje	7
2.3. MEHANIZAM DJELOVANJA	8
2.3.1. Regulacija unosa hrane	8
2.3.2. Metabolizam lipida i lipoproteina	11
2.3.3. Smanjenje upale	13
2.4. SUPLEMENTACIJA EGZOGENIM OLEOILETANOLAMIDOM	13
2.4.1. Dosadašnja istraživanja	14
2.4.2. Nuspojave	18
3. ZAKLJUČAK	19
4. POPIS LITERATURE	20

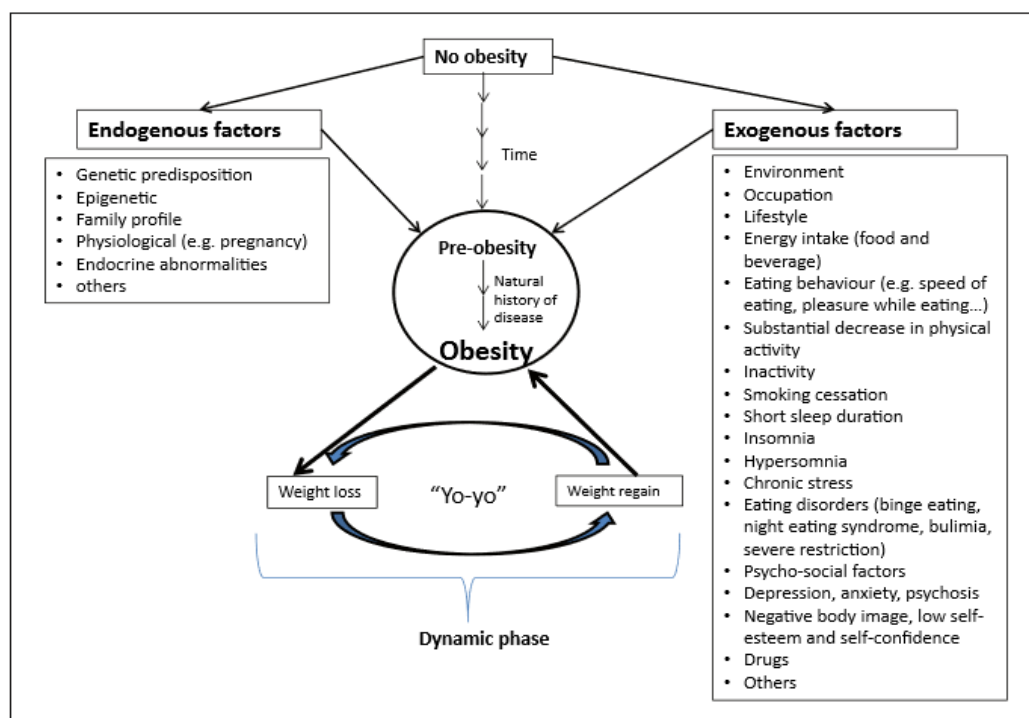
1. UVOD

Prevalencija pretilosti zabrinjavajuća je značajka suvremenog doba. Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (WHO, 2018) broj odraslih pretilih pojedinaca u 2016. godini je dosegnuo 650 milijuna, što je čak 13 % ukupnog svjetskog stanovništva. Loša kvaliteta prehrane, niska tjelesna aktivnost i sjedilački način života, samo su neki od čimbenika koji doprinose pojavi pretilosti, a koji opisuju način života velikog broja ljudi. Pretilost se smatra bolešću koju prate različite nepoželjne metaboličke promjene (dislipidemija, hipertenzija, inzulinska rezistencija, itd.), zbog čega predstavlja rizični čimbenik za razvoj kroničnih bolesti. Na ozbiljnost rizika za zdravlje ukazuje činjenica da na svjetskoj razini pretilost predstavlja češći uzrok smrtnosti od pothranjenosti (WHO, 2018), a alarmantan je i podatak o sve većem broju pretile djece i pojave dijabetesa tip 2 već u tako ranoj dobi (Pulgaron i Delamater, 2014). Liječenje uključuje promjene prehranbenih i životnih navika te ponašanja, uz značajan doprinos primjene kognitivno-bihevioralne terapije (Durrer Schutz i sur., 2019). Ovisno o stupnju pretilosti i zdravstvenom stanju, moguća je farmakološka i/ili kirurška intervencija. Pri tome primjena lijekova je manje invazivna u odnosu na kirurške postupke (Rosa-Gonçalves i Majerowicz, 2019), a kontinuirani porast pretilosti ukazuje na potrebu za učinkovitijim metodama liječenja. Pozornost brojnih istraživanja je upravo zbog toga usmjerena na pronalazak novih lijekova za debljinu. Oleoiletanolamid (OEA) je jedan od spojeva koji je privukao pozornost znanstvenika kao potencijalni lijek (Bowen i sur., 2017; Romano i sur., 2014). Radi se o endogenom spoju koji pripada skupini N-aciletanolamina (NAE), a kojemu se pripisuju uloge u smanjenju unosa hrane, apetita, tjelesne mase i upale u organizmu. Na američkom tržištu se pojavio kao dodatak prehrani, no ne kao lijek za debljinu. Cilj ovog preglednog rada je dati detaljan opis OEA i rezultata dosadašnjih istraživanja koja su ispitivala učinkovitost suplementacije s OEA kod pretilosti.

2. TEORIJSKI DIO

2.1. PRETILOST

Pretilost ili debljina se prema Svjetskoj zdravstvenoj organizaciji (WHO) definira kao indeks tjelesne mase (eng. *body mass index* – BMI) veći ili jednak $30,0 \text{ kg/m}^2$ (WHO), a pretile osobe karakterizira akumulacija viška masnog tkiva i prisutnost kronične upale organizma (Ellulu i sur., 2017; Castro i sur., 2017). Pretilost predstavlja zdravstveni rizik za pojavu kroničnih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti (KVB), kronične opstruktivne plućne bolesti, novotvorevine i diabetes mellitus, koje su glavni uzrok smrtnosti u svijetu. Kompleksnost etiologije bolesti i k tome liječenja pripisuje se brojnim čimbenicima rizika koji sudjeluju u njenom razvoju i napretku, a detaljan popis je naveden na Slici 1. Neki pojedinci su zbog genskih predispozicija skloniji razvoju pretilosti, a prema Herrera i Lindgren (2010) 40 do 70% rizika od pretilosti može se pripisati tome pri čemu bihevioralni čimbenici mogu biti ključni za održavanje adekvatne tjelesne mase.



Slika 1. Shematski prikaz značajnih endogenih i egzogenih etioloških čimbenika (preuzeto od Durrer Schutz i sur., 2019).

Uspostavljeni su brojni projekti i smjernice u svrhu prevencije pretilosti, no neprestani porast oboljelih, među kojima i sve veći udio mlađe populacije, ukazuje na neučinkovitost dosadašnjih

intervencija u promjenama životnih navika. Uz to pretilost više nije dominantno prisutna isključivo u razvijenim zemljama, već se javlja i u zemljama u razvoju gdje paralelno koegzistira s malnutricijom i infektivnim bolestima (WHO, 2018) zbog čega predstavlja značajan javnozdravstveni problem kako na nacionalnoj tako i na svjetskoj razini. WHO kategorizira pretilost u tri stupnja prema BMI pojedinca:

I. stupanj – $30,0 \leq \text{BMI (kg/m}^2) \leq 34,9$

II. stupanj – $35,0 \leq \text{BMI (kg/m}^2) \leq 39,9$

III. stupanj – $\text{BMI (kg/m}^2) \geq 40,0$

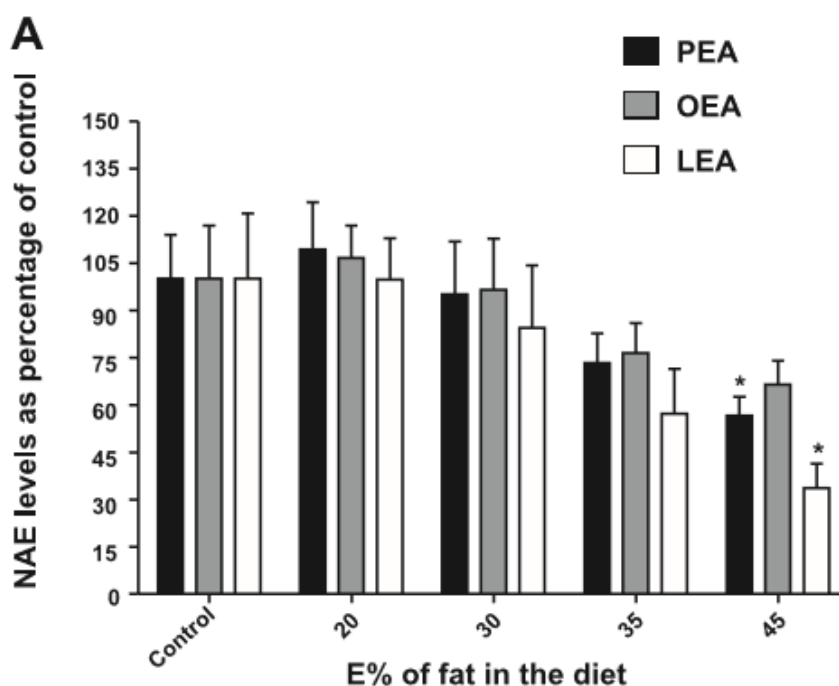
Dobar parametar za procjenu rizika od kardiovaskularnih bolesti uz BMI predstavlja antropometrijsko mjerenje opsega struka, pri čemu se opseg struka kod žena veći od 88 cm, a kod muškaraca veći od 102 cm, uz povišeni BMI, povezuje s povećanim rizikom od kardiovaskularnih oboljenja (Durrer Schutz i sur., 2019). Ostali rizični čimbenici pretilosti koji se ispituju kako bi se utvrdilo zdravstveno stanje su krvni tlak, profil lipida u krvnoj plazmi, razina glukoze natašte i brojni drugi parametri kojima se utvrđuju abnormalnosti u funkcijama ostalih organa te stupanj upale (Durrer Schutz i sur., 2019).

2.1.1. Poveznica pretilosti s prehranom

Mediteranska prehrana se uvijek ističe kao poželjan obrazac prehrambenih navika. Karakterizira ju relativno visoki udio masti od oko 35% (u kojemu glavni izvor masti predstavlja maslinovo ulje bogato mononezasićenom oleinskom kiselinom i polifenolima), visoki unos voća i povrća, česta konzumacija ribe i rijetki unos proizvoda životinjskog podrijetla bogatih zasićenim masnim kiselinama. Temelj za preporuku mediteranske prehrane čine znanstvena istraživanja koja povezuju mediteranski tip prehrane s nižom prevalencijom kardiovaskularnih bolesti (Becerra-Tomás i sur., 2019; Salas-Salvadó i sur., 2018)

Prehrana s visokim udjelom masti (eng. *high fat diet* – HFD) se pak smatra jednim od rizičnih čimbenika pretilosti, a karakterizira ju visoki unos energije iz masti, pogotovo zasićenih, uz što je prisutan i unos nepoželjnih trans masti. Prema Moreno-Fernández i sur. (2018) HFD u kombinaciji s visokim unosom glukoze tj. jednostavnih šećera je kod miševa izazvao pojavu metaboličkog sindroma.

Prema Diep i sur. (2011) povećanje udjela masti u prehrani od 20 prema 45% pokazalo je proporcionalno smanjenje biosinteze N-aciletanolamina (NAE) među kojima i OEA (Slika 2.). Pritom je prehrana s visokim udjelom masti od oko 45% rezultirala najmanjom biosintežom, što bi prema autorima moglo biti objašnjenje hiperfagičnog učinka koji se pripisuje HFD.



Slika 2. Grafički prikaz biosinteze N-aciletanolamina (NAE; PEA – palmitoiletanolamid, OEA – oleoiletanolamid, LEA – linoleoiletanolamid) u ovisnosti o udjelu masti u prehrani (preuzeto iz Diep i sur., 2011).

Walker i sur. (1996) su ispitali utjecaj prehrane na distribuciju masnog tkiva preko omjera masti u gornjem i donjem dijelu tijela (UF:LW eng. *upper fat:lower fat*). Modifikacijom uobičajene prehrane ispitanika s dijabetesom tip 2 ($31 \pm 1,6\%$ ukupnih masti, od toga $12 \pm 0,6\%$ mononezasićene), ustanovili su da je prehrana bogata mononezasićenim mastima ($35 \pm 1,0\%$ masti, od čega $20 \pm 0,6\%$ mononezasićene) uzrokovala proporcionalno smanjenje omjera UF:LF, dok je visokouglikohidratna dijeta s nižim udjelom ukupnih masti (HCLF; $23 \pm 1,2\%$ masti u cjelodnevnom unosu, od čega mononezasićene $9 \pm 0,6\%$) povećala taj omjer u korist UF što ukazuje na povećanje abdominalnog masnog tkiva koje je rizični čimbenik kardiovaskularnih bolesti.

Prema Mitra i sur. (2010) miševi hranjeni prehranom bogatom saharozom kroz 20 dana, 21. dana su pokazali smanjenu aktivnost magnocelularnih neurona koji inače luče oksitocin

i posljedično smanjen osjećaj sitosti, neovisno jesu li taj dan bili hranjeni prehranom bogatom saharozom ili kompleksnim ugljikohidratima. Slično, Sclafani i sur. (2007) smatraju da smanjena sinteza oksitocina kod miševa uslijed kroničnog unosa visokih količina šećera ima učinak na povećani dnevni unos slatkih i neslatkih ugljikohidratnih otopina, no ne i masti. Čini se dakle da prehrana bogata jednostavnim šećerima ima učinak na povećani unos hrane što je premisa za porast tjelesne mase.

2.1.2. Liječenje pretilosti

Konvencionalno liječenje pretilosti uključuje promjene u prehranbenim navikama i ponašanju uz redukciju energetske unosa, povećanje tjelesne aktivnosti i prekidanje štetnih navika kao što su pušenje ili pretjerana konzumacija alkohola. Kod pacijenata s BMI većim od 30,0 kg/m² primjerena je primjena farmakoterapeutika, ali i kod onih s BMI većim od 27,0 kg/m² kad je debljina uzrok drugih zdravstvenih problema, a konvencionalno mršavljenje nije bilo uspješno tijekom 6 mjeseci. (Durrer Schutz i sur., 2019)

Uz farmakoterapeutike se često vežu i nuspojave. Primjer djelovanja registriranog lijeka za liječenje pretilosti, orlistata, je na principu inhibicije enzima pankreasne lipaze. Pri tome dolazi do smanjene razgradnje lipida i njihove smanjene apsorpcije što uzrokuje zaostajanje masti u stolici zbog čega je česta nuspojava primjene masna stolica (steatoreja; EMA, 2019). Agencije koje registriraju lijekove prosuđuju jesu li sigurni za upotrebu te jesu li njihove koristi veće od rizika za zdravlje. Europska agencija za lijekove (European Medicines Agency - EMA) registrirala je lijekove Alli (orlistat), Xenical (orlistat), Saxenda (liraglutid) i Mysimba (naltrekson/bupropion). U Americi FDA (Food and Drug Administration) ima slabije kriterije za stavljanje na tržište lijekova za smanjenje debljine zbog čega se nudi veći izbor nego u Europi. U ekstremnim slučajevima pretilosti, kada ni konvencionalno ni farmakološko liječenje ne rezultira ciljanim smanjenjem tjelesne mase ili kada je osoba zbog pretilosti izložena velikom zdravstvenom riziku, pacijent se može podvrgnuti i kirurškom smanjenju tjelesne mase takozvanim barijatrijskim operacijama. Ta metoda može dovesti do redukcije tjelesne mase pacijenta do 40% (Frühbeck, 2015) i njenog dugoročnog održavanja (Maciejewski i sur., 2016), no izrazito je invazivna i nije primjerena kod svim pacijentima. Odluka o barijatrijskoj operaciji se donosi kod pacijenata koji imaju BMI > 40 kg/m² i onih koji imaju BMI u rasponu između 35 i 40 kg/m², ali su izloženi određenim zdravstvenim rizicima vezanim uz debljinu (Wolfe i sur., 2016).

2.2. ENDOGENI OLEOILETANOLAMID

Oleoiletanolamid (OEA) je endogeni spoj koji pripada skupini N-aciletanolamina (NAE), amida u kojima je etanolamin aciliran dugolančanim masnim kiselinama. Ovisno o acilnoj skupini dijele se na zasićene (npr. palmitoiletanolamin), mononezasićene (npr. oleoiletanolamid) i polinezasićene (npr. anandamid) NAE. OEA se smatra lipidnim posrednikom u regulaciji unosa hrane i metabolizma lipida, a pripisuje mu se učinak na smanjeni unos hrane, utjecaj na smanjenje tjelesne mase (Rodríguez de Fonseca i sur., 2001), smanjenje lipida u krvi, povećanje oksidacije masti (Guzmán i sur., 2004) te smanjenje upale u organizmu (Payahoo i sur., 2018b). Zbog oleinske kiseline u strukturi spada u mononezasićene NAE, ali unatoč strukturi sličnoj anandamidu (arahidonoiletanolamid), polinezasićenom endokanabinoidu koji aktivira kanabinoidne receptore CB1 i CB2, OEA ne provodi svoje učinke u organizmu preko tih receptora (Payahoo i sur., 2019a; Brown i sur., 2017; Rodríguez de Fonseca i sur., 2001). Anandamid (AEA) ima suprotan učinak OEA i povećava glad (Romano i sur., 2014.; Hansen i Diep, 2009), te se pri gladovanju njegova intestinalna količina povećava, dok se količina OEA smanjuje, zbog čega su Gitte Petersen i sur. (2006) iznijeli pretpostavku da je moguće da AEA i OEA imaju recipročni odnos kao posljedicu preinaka masnih kiselina kojima je aciliran N-acilfosfatidiletanolamin (NAPE). Namirnice poput maslinovog ulja koje je temelj mediteranske prehrane, izvor su oleinske kiseline, prekursora biosinteze OEA. Smatra se da OEA svoje raznolike biološke funkcije ispoljava aktivacijom više receptora, a do sada poznati receptori preko kojih djeluje su peroksisom proliferator-aktivirani receptor alfa (PPAR-alfa - Sihag i Jones, 2017.), kationski kanal s prolaznim receptorskim potencijalom potporodice V poznat još i kao vaniloid receptor 1 (TRPV1) i G proteinski receptor 119 (GPR119; Chen i sur., 2015; Tsuboi i sur., 2007).

2.2.1. Mjesta biosinteze

Biosinteza OEA se odvija u brojnim organima (mozak, srce, probavni trakt, mišići, masno tkivo itd.), a porast OEA u jednom tkivu ne mora značiti porast u drugome. Prema rezultatima Fu i sur. (2006), biosinteza i razgradnja OEA kao posljedica unosa hrane odvijaju se isključivo u duodenumu i jejunumu, a tu spoznaju iznose i Gitte Petersen i sur. (2006). Također, porast endogenog OEA nakon perioda gladovanja primjećen je u mukoznom sloju duodenuma i jejunuma, no ne i u ostalim dijelovima probavnog trakta,

unutarnjim organima i tkivima te moždanim strukturama (Sarro-Ramírez i dr., 2013). Dakle stimulansi porasta OEA se razlikuju od tkiva do tkiva, a prema Misto i sur. (2019) unos hrane ima suprotni učinak na biosintezu OEA u hepatocitima od onog u enterocitima. Prema rezultatima njihovog istraživanja, gladovanje tj. niska energetska raspoloživost uzrokuje povećanje biosinteze OEA uslijed povećanja broja mastocita koje u portalnu venu luče histamin. Histamin stimulira biosintezu OEA što potiče beta-oksidaciju masti i ketogenezu tj. osiguravanje energije (Misto i sur., 2019), a pritom su količine OEA u crijevima smanjene zbog gladovanja. Fu i sur. (2006) utvrdili su da pri gladovanju, osim u jetri, dolazi do porasta OEA i u stanicama gušterače. Hladnoća je pak stimulans za povećanu biosintezu OEA u adipocitima (Lo Verme i sur., 2006), no ne uzrokuje porast u plazmi ili ostalim tkivima.

2.2.2. Mehanizam biosinteze i razgradnje

NAT/NAPE-PLD put navodi se kao klasični tj. glavni put nastanka endogenog OEA, a odvija se uz enzime N-aciltransferazu (NAT) ovisnu o kalciju i N-acilfosfatidiletanolamin fosfolipazu D (NAPE-PLD; Bowen i sur., 2017). U tom mehanizmu nastanka OEA, NAT ovisna o kalciju prenosi oleinsku skupinu s sn-1 položaja glicerofosfolipida u staničnoj membrani na fosfatidiletanolamin (PE), pri čemu nastaje N-oleoilfosfatidiletanolamin (NOPE), pripadnik skupine N-acilfosfatidiletanolamina (NAPE). Potom NAPE-PLD koristi NOPE kao prekursor, a njegovom hidrolizom nastaju OEA i fosfatidna kiselina. Uz ove enzime nastaju i ostali NAE, a enzimi pokazuju nespecifičnost za acilnu skupinu (Tsuboi i sur., 2018; Okamoto i sur., 2003; Hansen i sur., 1999). Nastanak NAPE može biti i uz enzime neovisne o kalciju iz obitelji fosfolipaza A/aciltransferaza (PLAAT; Uyama i sur., 2017; Rahman i sur., 2014). Prema istraživanju Lin i sur. (2018) miševi s nedostatkom gena za NAPE-PLD su pokazali visoke koncentracije NAPE u jejunumu, time indicirajući da u nastanku NAE sudjeluju drugi NAPE-PLD neovisni putevi koji se odvijaju u više koraka. Jedan od tih puteva je multienzimski put preko sn-glicero-3-fosfo-N-aciletanolamina (Inoue i sur., 2017; Tsuboi i sur., 2013; Simon i Cravatt, 2010). Reakcije razgradnje su bitan dio prestanka djelovanja OEA, a radi se o reakcijama hidrolize koje daju oleinsku kiselinu i etanolamin (Tsuboi i sur., 2007). Do sada poznati enzimi razgradnje su hidrolaza amida masnih kiselina (eng. *fatty acid amide hydrolase* – FAAH), FAAH2 i N-aciletanolamin hidrolizirajuća kiselina amidaza (eng. *N-acylethanolamine hydrolyzing acid amidase* - NAAA)

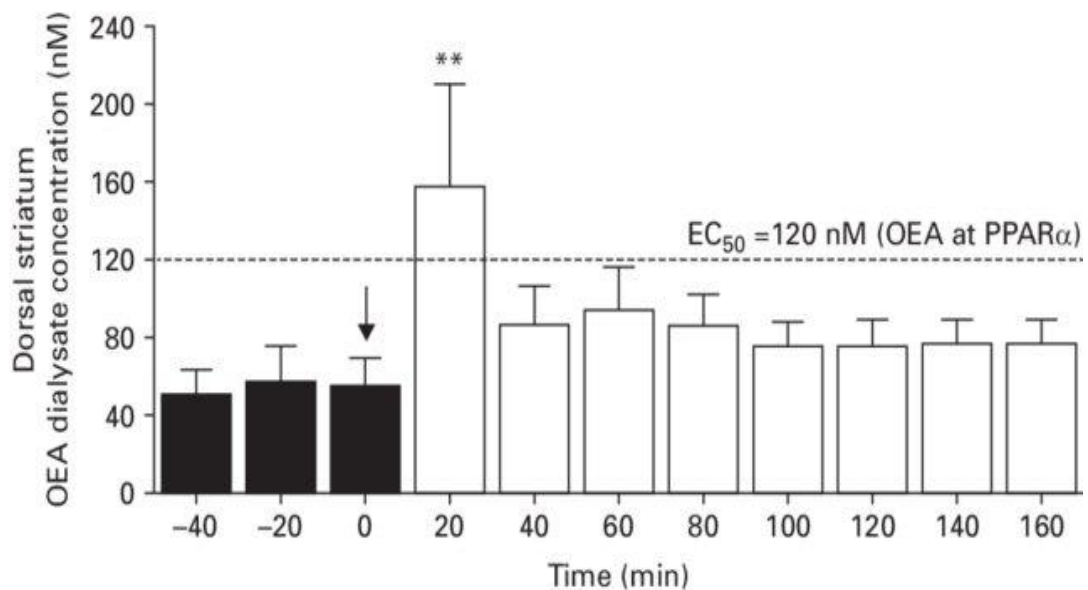
(Tsuboi i sur., 2007.). Hidroliza osigurava prestanak signalizacije i odgovarajuću regulaciju ovisno o uvjetima u organizmu. Unosom hrane povećava se ekspresija gena za NAPE-PLD, a smanjuje za FAAH (Fu i sur., 2007).

2.3. MEHANIZAM DJELOVANJA

2.3.1. Regulacija unosa hrane

Pretpostavka je da se s pomoću OEA uzrokovana hipofagija manifestira produljenim vremenskim intervalom između dva obroka, odgođenim početkom hranjenja i u pojedinim uvjetima smanjenom količinom unešene hrane (Payahoo i sur., 2019a).

Iako je prisutan u plazmi, preispituje se uloga OEA kao endokrinog signala, jer su njegove količine u plazmi niske, a porast OEA u krvnoj plazmi nije proporcionalan porastu intestinalnog OEA pri unosu hrane (Fu i dr., 2006). Prema Fu i sur. (2008) intestinalni OEA djeluje autokrino ili parakrino na regulaciju unosa hrane tj. kao lokalni glasnik sitosti koji preko PPAR-alfa i senzornih vagusnih završetaka djeluje na centre za sitost u mozgu. Prema Gaetani i sur. (2010), krvno-moždana barijera predstavlja mjesto gdje dolazi do značajne razgradnje OEA zbog prisutnosti hidrolizirajućeg enzima FAAH, zbog čega porast OEA u centralnom živčanom sustavu (CNS) nije proporcionalan administriranoj količini. Gonzalez-Aparicio i sur. (2014) su intraperitonealnom administracijom 20 mg OEA/kg miševima pokazali da OEA prelazi krvno-moždanu barijeru i da u vanstaničnoj tekućini doseže razine dovoljne za aktivaciju PPAR-alfa, no uz naglasak na činjenici da je razgradnja OEA vrlo brza zbog čega se u kratkom vremenskom periodu značajno smanjuje količina supstrata za aktivaciju receptora (Slika 3.). U njihovom istraživanju, 20 minuta nakon administracije došlo je do naglog porasta koncentracije OEA u dorzalnom striatumu, iznad razine srednje efektivne koncentracije (eng. *median effective concentration* - EC50) za aktivaciju PPAR-alfa s OEA (EC50 = 120 nM), no već unutar idućih 20 minuta došlo je do pada ispod te razine. Na perifernu ulogu OEA u regulaciji unosa hrane ukazuju i Rodríguez de Fonseca i sur. (2001), prema čijim rezultatima centralna administracija OEA u moždane ventrikule uz desenzitizaciju aferentnih vagusnih živaca kapsaicinom nije uzrokovala očekivani anorektički učinak.

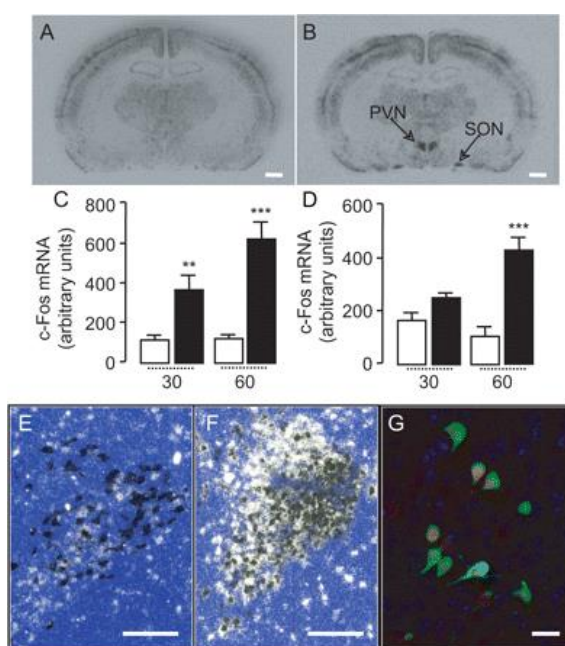


Slika 3. Praćenje količina OEA u CNS mikrodijalizom nakon sistemske administracije 20 mg OEA/kg miševima (preuzeto iz Gonzalez-Aparicio i sur., 2014).

Još uvijek je nejasan periferni put djelovanja OEA u održavanju energetske homeostaze, ali najuvriježenije je mišljenje da djeluje kao posrednik u aktivaciji senzornih završetaka vagusnog živca preko aktivacije receptora PPAR-alfa (eng. *peroxisome proliferator-activated receptor alpha*). PPAR-alfa je transkripcijski faktor iz obitelji nuklearnih receptora smještenih u jezgrinoj membrani (Sihag i Jones, 2017; Hansen, 2014), a svi tipovi nuklearnih receptora (PPAR-alfa/beta/delta/gama) imaju specifične uloge u metabolizmu i smanjenju upale (Dubois i sur., 2017), no isključivo se PPAR-alfa pripisuje uloga u hipofagiji (Jin Fu i sur., 2003.). Način na koji PPAR-alfa uzrokuje aktivaciju vagusnog živca još uvijek nije razjašnjen, kao ni hormoni u CNS koji su zaslužni za djelovanje na centre za glad i sitost. Hansen i Diep (2009) iznose pretpostavku da brza pojava odgovora na OEA i potreba za očuvanim vagusnim živcem ukazuju na to da PPAR-alfa posreduje netranskripcijski signal za aktivaciju vagusnog živca.

Aktivacija vagusnih završetaka uzrokuje prijenos signala do jezgre solitarnog trakta u moždanom deblu, a od tuda signal se dalje šalje u paraventrikularne (PVN) i supraoptičke (SON) jezgre smještene u hipotalamusu (Ahima i Antwi, 2008). Aktivacija neurona se može pratiti preko ekspresije c-fos do koje dolazi uslijed depolarizacije u pojedinim neuronima (Bullitt, 1990). Paraventrikularne i supraoptičke jezgre luče peptidni hormon oksitocin za kojeg se smatra da djeluje na sitost tako što, izlučen na završetcima magnocelularnih stanica tih jezgara, aktivira receptore na neuronima ventromedijalnog hipotalamusa, područja koje se smatra centrom za sitost (Sabatier i sur., 2013).

Pretpostavlja se da oksitocin ima ulogu i u regulaciji hedonističkog unosa hrane (Ott i sur., 2013). Gaetani i sur. (2010) su pokazali da je intraperitonealna administracija OEA (10 mg OEA/kg) imala učinak na aktivaciju PVN i SON koje luče oksitocin, a aktivaciju su pratili preko ekspresije c-fos mRNA (Slika 4.). Prema autorima korištene doze (5-10 mg/kg) koje su intraperitonealno administrirane miševima su odabrane jer ne izazivaju prelazak OEA u mozak.



Slika 4. A, B - Prikaz koronalnog moždanog presjeka kod miševa bez suplementacije (A) i sa suplementacijom (B – 10 mg OEA/kg); C, D - Grafički prikaz promjena ekspresije c-fos mRNA bez suplementacije (prazni stupići) i sa suplementacijom (ispunjeni stupići) u PV (C) i SO (D) jezgri; E, F – slike ekspresije c-fos mRNA (bijele točkice) i oksitocina (crne točkice) kod miševa bez (E) i sa suplementacijom (F); G – imunohistemijska detekcija oksitocina (zeleno) u PV jezgri (preuzeto iz Gaetani i sur., 2010).

Smatra se da OEA ima ulogu, osim u homeostatskoj, i u hedonističkoj regulaciji unosa hrane (Brown i sur., 2017). Jedna od pretpostavki je da kod pretilosti dolazi do deregulacije dopaminergičke signalizacije što moglo biti uzrokom potrebe za povećanim unosom hrane koja pruža jači osjećaj ugone (Wang i sur., 2001). Prema Tellez i sur. (2013.), suplementacija OEA miševima koji su pri HFD imali niske razine OEA i smanjeni dopaminergički odgovor obnovila je normalnu dopaminergičku signalizaciju, a miševi su počeli konzumirati više hrane s malo masti (eng. *low fat* - LF).

Prema rezultatima Caillon i sur. (2018) receptori PPAR-alfa u enterocitima i nodoznom gangliju nisu zaslužni za anorektički učinak OEA, zbog čega zaključuju da su za pojavu hipofagije potrebna druga tkiva koja eksprimiraju PPAR-alfa.

Kontradiktorno pretpostavci da je vagusni živac posrednik u djelovanju OEA pri aktivaciji PPAR-alfa, Karimian Azari i sur. (2014) iznose da je intraperitonealna administracija OEA u njihovoj eksperimentalnoj studiji uzrokovala povećanu oksidaciju masnih kiselina i ketogenezu u crijevima te porast cirkulirajućih ketonskih tijela beta-hidroksibutirata, koje smatraju odgovornim za pojavu osjećaja sitosti, umjesto aktivacije vagusnog živca.

Još jedno od objašnjenja sitosti inducirane OEA je da se u epitelnim stanicama regulira proizvodnja dušikova oksida (NO), signalne molekule koja potiče hranjenje, na način da se smanjuje ekspresija enzima inducibilne sintaze dušikovog oksida (eng. *inducible nitric oxide synthase* – iNOS) koji proizvodi NO, što onda dovodi do smanjene želje za unosom hrane (Fu i sur., 2003; Tyagi i sur., 2011).

Signalizacija s OEA preko vagusnih završetaka prema prema Campolongo i sur. (2009) ima važnu ulogu i u konsolidaciji emocionalnog pamćenja vezanog uz masti kao nutrijente. Prema autorima to se odvija noradrenergičkom aktivacijom bazolateralnog kompleksa amigdale (eng. *basolateral amygdala* - BLA) koji informacije šalje dalje u više dijelove mozga što ukazuje na važnost perifernih signala u regulaciji funkcija viših dijelova mozga.

Osim PPAR-alfa, OEA može aktivirati i receptore: kationski kanal s prolaznim receptorskim potencijalom potporodice V poznat još i kao vaniloid receptor 1 (TRPV1) i G proteinski receptor 119 (GPR119). Uloga ovih receptora u regulaciji unosa hrane nije u potpunosti razjašnjena. Smatra se da se preko njih očituju raznolike biološke uloge uslijed aktivacije s OEA (Ling Chen i sur., 2015), no ne i indukcija sitosti (Lo Verme i sur., 2005; Lan i sur., 2009). Pretpostavka Wang i sur. (2005) koji su pak uočili kratkoročno smanjenje unosa hrane aktivacijom TRPV1 s OEA da je ono posljedica izazvane visceralne boli, a prema Christie i sur. (2018) TRPV1 ima ulogu u regulaciji energetske homeostaze, ali je za njegovu aktivaciju s OEA na aferentnim vagusnim neuronima važno da je TRPV1 prethodno fosforiliran (Ahern, 2003).

2.3.2. Metabolizam lipida i lipoproteina

Uz regulaciju unosa hrane, PPAR-alfa je uključen i u metabolizam lipida i lipoproteina (Zaveri i Murphy, 2007). Vežanjem liganada za PPAR-alfa, među kojima i OEA,

transkripcijski faktor se aktivira. Povezuje se s retinoid x receptorom (RXR) u heterodimer koji se udružuje s drugim transkripcijskim faktorima, a nastali kompleks djeluje na ekspresiju više gena vezanjem za na PPAR-alfa responzivni element (PPRE, Bervejillo i Ferreira, 2019; Bowen i sur., 2017; Contreras i sur., 2013). Prema istraživanju Fu i sur. (2003) povećana je ekspresija tri proučavana gena: gena koji potiču sintezu još PPAR-alfa, translokaze masnih kiselina CD36 (FAT/CD36) i transportnog proteina masnih kiselina 1 (FATP1).

Jedan od gena na čiju ekspresiju utječe aktivacija PPAR-alfa je zadužen za sintezu transportnog proteina translokaze masnih kiselina CD36 (FAT/CD36). Aktivacija PPAR-alfa povećava ekspresiju tog gena i količine FAT/CD36 na apikalnoj membrani enterocita. FAT/CD36 ima ulogu u unosu masnih kiselina, a pretpostavlja se i u unosu kolesterola, zbog čega se smatra da bi mogao imati ulogu u optimalnoj formaciji hilomikrona (Mansbach i Abumrad, 2012). Usporedbom apsorpcije masti kod divljeg tipa miša i kod onog s nedostatkom gena za FAT/CD36 utvrđeno je da nema razlika u ukupnoj količini apsorbirane masti, ali da je kod divljeg tipa veća količina triglicerida apsorbirana u proksimalnom dijelu crijeva (Nauli i sur., 2006)

Aktivacija PPAR-alfa u enterocitima je značajna zbog djelovanja na metabolizam lipida. Vezanjem agonista za PPAR-alfa dolazi do višestrukih promjena u ekspresiji gena. Kimura i sur. (2013) su proveli istraživanje na pretilim miševima s dijabetesom uz primjenu sintetskog agonista PPAR-alfa bezafibrata. Rezultati su pokazali da je došlo do aktivacije PPAR-alfa i povećane ekspresije gena uključenih u oksidaciju masnih kiselina u stanicama intestinalnog epitela što se odrazilo na manji porast lipida u krvi nakon obroka. Slične rezultate dali su i Colin i sur. (2012), prema čijem istraživanju aktivacija PPAR-alfa uzrokuje povećanu sekreciju lipoproteina visoke gustoće (eng. *high-density lipoprotein* – HDL) na bazolateralnoj membrani i smanjeni nastanak hilomikrona kao rezultat povećane oksidacije masnih kiselina, smanjene esterifikacije kolesterola, smanjene sinteze apoproteina B i preusmjerenja esterificiranog kolesterola prema nastanku HDL umjesto u nastanak hilomikrona. Uz to, prema autorima je došlo do povećanja veličine lipidnih kapljica uslijed povećane sinteze perilipina-2 i ekspresije gena *ABHD5* za 1-acilglicerol-3-fosfat O-aciltransferazu 5 (eng. *AB-hydrolase domain containing 5*), proteina nužnih za formiranje stabilnih lipidnih kapljica u citosolu stanice. Rezultati Pan i sur. (2018) su kontradiktorni prethodno navedenim, a prema njima dolazi do povećane sekrecije triglicerida i

apolipoproteina B (apoB) te pri tome povećane formacije lipoproteina neovisno o PPAR-alfa.

2.3.3. Smanjenje upale

Antiupalni učinak OEA se očituje djelovanjem na inhibiciju ekspresije proinflamatornih gena i aktivaciju ekspresije antiupalnih (Dubois i sur., 2017). Prema Zolese i sur. (2008) NAE u plazmi smanjuju lipidnu peroksidaciju lipoproteina i štite enzim paraoksonazu 1 (eng. *paraoxonase 1* - PON1) koji je uključen u antioksidativne i antiupalne uloge HDL, od inaktivacije koja se pripisuje radikalima.

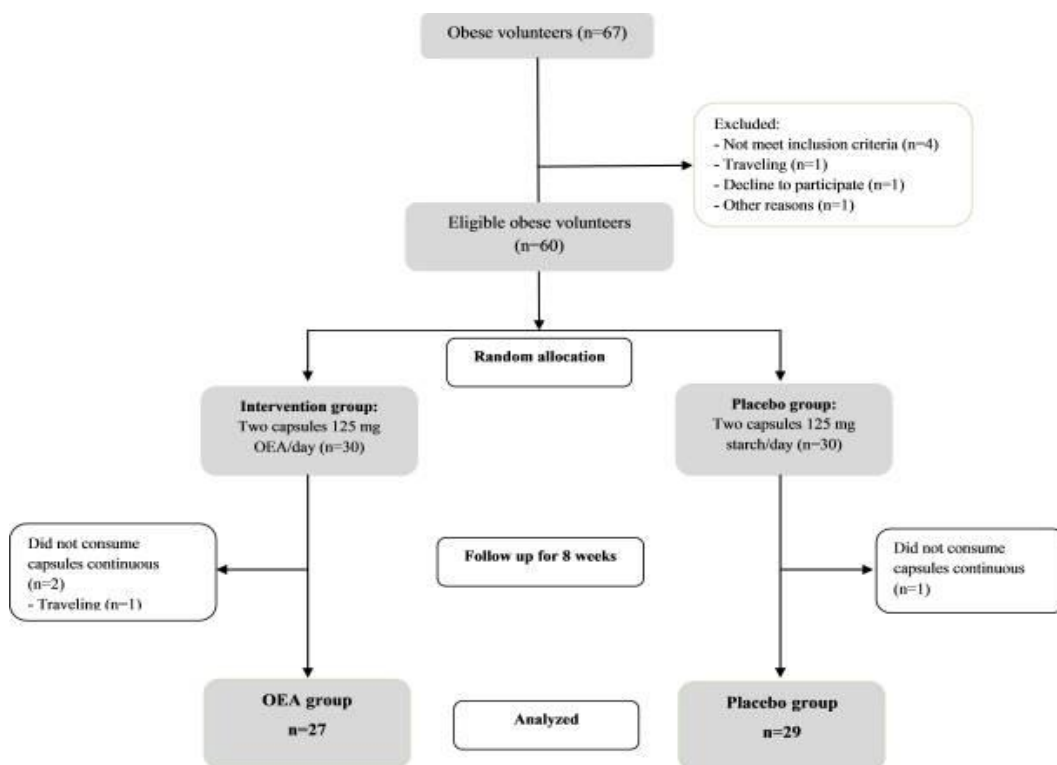
2.4. SUPLEMENTACIJA EGZOGENIM OLEILETANOLAMIDOM

Biološke funkcije koje se pripisuju OEA su regulacija sitosti tj. hipofagija, povećana lipoliza i oksidacija masnih kiselina te smanjenje upale (Payahoo i sur., 2019a). Ta svojstva ga čine potencijalno korisnim suplementom za pretile pojedince koje karakterizira povećani udio masnog tkiva (NIDDKD, 2018), poremećena regulacija apetita, dislipidemija (Singh i sur., 2011) i kronična blaga upala uslijed povećanog udjela masnog tkiva (Russo i Lumeng, 2018). U usporedbi s kirurškim praksama liječenja pretilosti kao što su barijatrijske operacije, farmakološka primjena OEA predstavlja potencijalnu, manje invazivnu metodu za redukciju tjelesne mase i poboljšanje metaboličkih parametara vezanih uz pretilost. OEA je u SAD prisutan na tržištu od 2015. godine kao novi prehrambeni dodatak (eng. *new dietary ingredient* – NDI) potvrđen od FDA, no ne kao lijek za liječenje debljine. Općenito da bi se proizvod uvrstio na listu NDI nije potrebna provjera učinkovitosti suplementa, već isključivo sigurnosti za primjenu u ljudi koja se bazira na dotadašnjim saznanjima iz prekliničkih i kliničkih istraživanja te uvjetima upotrebe kao što su doza i učestalost primjene. Suplement se u istraživanjima kako na životinjama tako i na ljudima davao prije obroka, a kod ljudi je to bilo u vremenu od 30 minuta prije konzumacije hrane (Payahoo i sur., 2018a; 2018b; 2019b). Dolazi u praškastom obliku, obliku tablete ili kapsule. Prema Nielsen i sur. (2004) bioiskoristivost OEA je svega 0,48% unesene količine, zbog značajne hidrolize prolaskom kroz probavni trakt, no unatoč značajnoj razgradnji razina intestinalnog OEA je bila 11 puta veća u odnosu na razinu prije suplementacije. Praškasti oblik suplementa ima najmanju učinkovitost jer dolazi do najveće razgradnje spoja pri

prolasku kroz probavni sustav, zbog čega je potrebna veća količina OEA u prahu za isti učinak onome unesenim primjenom inkapsuliranih proizvoda koji sadrže kiselinu zaštitne kapsule (Oveisi i sur., 2004). Kod individualne odluke o upotrebi suplementa je problematično to što nema utvrđene preporučene količine uzimanja.

2.4.1. Dosadašnja istraživanja

Za sada su napravljene svega tri kliničke studije o utjecaju suplementacije s OEA u ljudi, pri čemu su sva tri od istog autora i na temelju istih skupina ispitanika. Payahoo i sur. (2018a; 2018b; 2019b) napravili su tri kliničke studije na istom uzorku od 60 ispitanika, od kojih je na kraju 56 uzeto u statističku analizu jer se 4 ispitanika nisu držala plana suplementacije (prikazano na Slici 3.).



Slika 5. Prikaz postupka odabira sudionika, randomizirane raspodjele sudionika u intervencijsku grupu (suplementacija s po dvije kapsule na dan, svaka sa 125 mg OEA) i placebo grupu (suplementacija s po dvije kapsule na dan, svaka sa 125 mg škroba) te isključenje onih kandidata koji nisu zadovoljili uvjete provedbe eksperimenta prije analize podataka (Preuzeto iz Payahoo L., 2018a; 2018b; 2019b).

Period suplementacije ispitanika je bio 60 dana tj. 8 tjedana, a radilo se o randomiziranoj, dvostruko slijepoj, placebo kontroliranoj studiji gdje su sudionici podijeljeni u dvije grupe.

Jednoj grupi, intervencijskoj, dodijeljen je režim suplementacije s OEA dva puta dnevno po jednu kapsulu OEA od 125 mg (oko 85% OEA), a drugoj, placebo grupi, suplementacije s dvije kapsule koje su umjesto 125 mg OEA sadržavale istu količinu škroba. Navedeni način provedbe eksperimenta primjenjen je u sve tri studije, no u svakoj studiji praćeni su različiti parametri. Prema Payahoo i sur. (2018a), u studiji koja je pratila učinak suplementacije s OEA na energetske homeostazu i apetit kod pretilih osoba, suplementacija je rezultirala povećanom ekspresijom gena za PPAR-alfa, smanjenjem antropometrijskih mjera pretilosti i smanjenim apetitom. Od antropometrijskih čimbenika pretilosti praćeni su tjelesna masa, BMI, opseg struka i udio masnog tkiva, na početku i na kraju eksperimenta. Pri tome je prosječni BMI pojedinaca bio između 30 i 40 kg/m². Skupina sudionika koja je unosila suplement imala je značajno smanjenje svih praćenih antropometrijskih parametara (osim povećanja nemasne tjelesne mase) u odnosu na početna mjerenja, dok su kod placebo skupine uočena povećanja. Rezultati promjena u antropometrijskim parametrima su prikazani u Tablici 1.

Tablica 1. Antropometrijska mjerenja i sastav tijela sudionika (n=56) natašte prije (Before) i nakon (After) provedenog eksperimenta (preuzeto iz Payahoo i sur., 2018a).

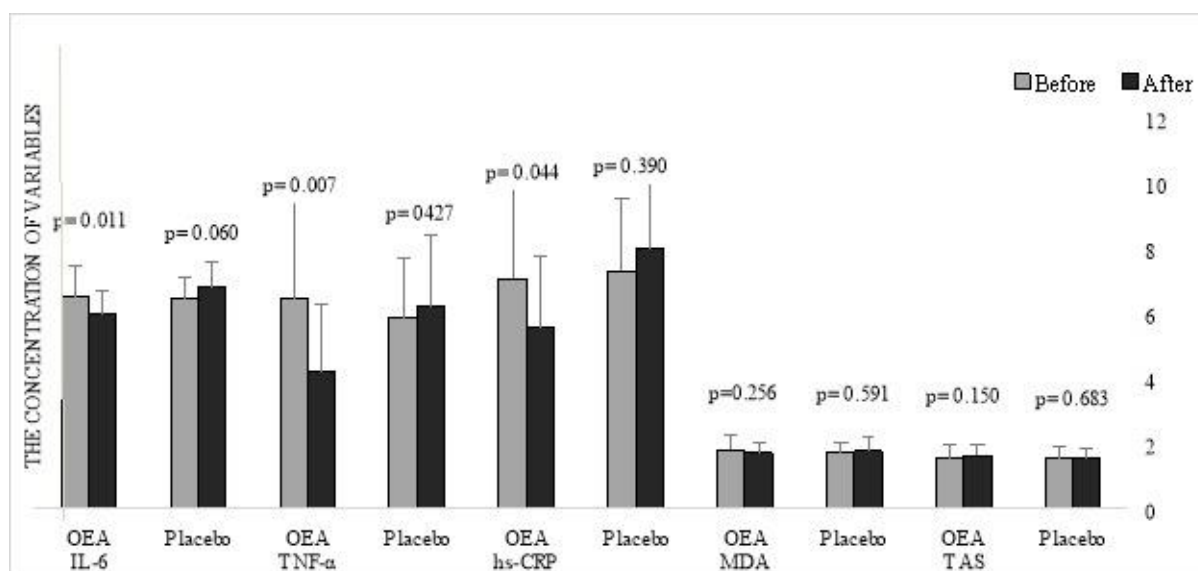
VARIJABLA		OEA grupa (n=27)	Placebo (n=29)
masa (kg)	prije	93,0	91,2
	nakon	91,8	91,7
BMI (kg/m ²)	prije	34,7	35,1
	nakon	34,4	35,4
opseg struka (cm)	prije	105,3	102,5
	nakon	100,6	103,0
opseg bokova (cm)	prije	118,8	119,4
	nakon	116,7	119,0
masno tkivo (kg)	prije	36,3	34,5
	nakon	35,1	35,2
nemasno tkivo (kg)	prije	57,3	55,5
	nakon	58,0	57,7
udio masnog tkiva (%)	prije	39,1	37,7
	nakon	38,1	38,0

Povećanje ekspresije PPAR-alfa nakon 8 tjedana u intervencijskoj skupini je bilo $2,41 \pm 0,98$ puta veće u odnosu na početnu razinu ekspresije, a kod placebo $1,55 \pm 0,644$ puta. Apetit je praćen preko ljestvice na kojoj su pojedinci stupnjevali 1-10 osjećaj gladi, sitosti, želje za slatkim itd., a smanjeni apetit je uočen isključivo kod intervencijske skupine što je rezultiralo smanjenim unosom hrane (prikazano u Tablici 2..).

Tablica 2. Usporedba prosječnog unosa hrane prije i nakon suplementacije s OEA ili placebo (preuzeto iz Payahoo i sur., 2019b).

Varijabla	OEA grupa		Placebo grupa	
	prije	nakon	prije	nakon
Energija (kcal)	2714,30	2379,07	2535,92	2640,74
ugljikohidrati (g)	422,25	368,44	394,05	423,15
masti (g)	80,77	74,77	70,47	71,11
proteini (g)	87,23	80,34	80,21	86,90
prehrambena vlakna (g)	25,73	26,02	23,34	24,20

U studiji koja je pratila učinak suplementacije OEA na upalu i oksidativni stres u pretilih osoba, zaključci studije su donešeni na temelju praćenja količine malondialdehida (MDA), statusa ukupnih antioksidansa (eng. *total antioxidant status* - TAS), interleukina-6 (IL-6), tumor nekrotizirajućeg faktora alfa (TNF-alfa) i visoko osjetljivog testa na c-reaktivni protein (eng. *high-sensitive c-reactive protein* – hsCRP). MDA predstavlja biomarker za stupanj oksidativnog stresa tj. lipidne peroksidacije (Mateos i sur. 2005), kao i TAS, dok je hs-CRP također biomarker upale. Prema Payahoo i sur. (2018b) kod intervencijske skupine uočeno je značajno smanjenje IL-6 i TNF-alfa, pro-inflamatornih citokina koje proizvode adipociti masnog tkiva (Coppack, 2001), no promjene MDA, TAS i hsCRP nisu bile značajne (Slika 6.).



Slika 6. Usporedba prosječnih vrijednosti inflamatornih biomarkera i oksidativnog stresa kod intervencijske i placebo skupine, prije i nakon suplementacije s OEA ili placebo (preuzeto iz Payahoo i sur., 2018b).

Pozitivan utjecaj suplementacije s OEA na smanjenje blage kronične upale kod pretilih osoba, prema Payahoo i sur. (2019b), vidi se na promjeni sastava mikrobiote povećanjem brojnosti bakterije *Akkermansia muciniphila* kojoj se pripisuju anti-upalna svojstva (Depommier i sur., 2019) i sudjelovanje u energetske homeostazi. Pozitivan učinak suplementacije s OEA na modulaciju crijevne mikrobiote uočili i Di Paola i sur. (2018) u eksperimentu na miševima kod kojih je suplementacija djelovala povećanjem udjela pripadnika bakterijskog reda Bacteroidetes u odnosu na brojnost pripadnika reda Firmicutes, pri čemu Firmicutes češće prevladavaju u odnosu na Bacteroidetes kod pretilih osoba, i smanjenjem ekspresije citokina imunskih stanica u crijevima.

Hallmark i sur. (2016) su na konferenciji 'Overcoming Obesity 2016 Conference' u Chicagu iznijeli rezultate svojih istraživanja napravljenih na temelju studija slučaja osoba koje su koristile RiduZone, suplement OEA u kapsulama (200 mg OEA/kapsula). Prema jednoj od tih studija upotreba suplementa je kod sudionika, na veličini uzorka $n=50$, utjecala na smanjenje tjelesne mase između 0,45-0,9 kg/tjedan. Pri tome su nuspojave primjećene samo kod jedne osobe u obliku prolazne mučnine, a koja je prošla kroz tjedan dana. U drugoj studiji, provedenoj na manjem uzorku sa svega 4 sudionika, utvrdili su da je došlo do smanjenja tjelesne mase kod 3 sudionika, a kod svih je zamijećeno smanjenje veličine porcija za 10-15% i produljeni period između dva obroka. Za ove studije potrebno je uzeti u obzir činjenicu da su autori studija osobe koje su sudjelovale u proizvodnji RiduZone-a te da nema transparentnih informacija o načinu na koji su odabrani sudionici i prikupljeni podatci, niti jesu li uzorci dovoljno veliki da se na temelju njih mogu donositi statistički značajni zaključci.

Na glodavcima je pak proveden veći broj eksperimentalnih studija suplementacije s OEA. Prema Nielsen i sur. (2004) oralna suplementacija s OEA miševima koji su bili izloženi gladovanju tijekom 24 h pokazala je učinak ovisan o dozi, pri čemu je suplementacija oralnim putem dovela do očekivanog anorektičkog učinka kao kod intraperitonealne administracije, a oralna doza od 10 mg/kg je uzrokovala smanjenje unosa hrane za 15,5%. Oveisi i sur. (2004) uočili su smanjeni unos hrane kod *ad libitum* hranjenih miševa koji se očitovao kao produljeni period između obroka i privremeno smanjenje broja obroka. Gaetani i sur. (2003) proučavali su utjecaj suplementacije s OEA prije obroka na miševe kod različitih stupnjeva gladi, pri čemu su *ad libitum* hranjeni miševi pokazali kasniju pojavu prvog unosa hrane, a prethodno izglednjivani uz to i smanjenu količinu konzumirane hrane u obroku te produljeni period između obroka. To bi mogao biti zaštitni mehanizam kako se ne bi unijele pretjerano velike količine hrane nakon perioda ne jedenja.

Suplementacija s OEA kroz dulji vremenski period u trajanju od 4 tjedna je prema Thabuis i sur. (2010) utjecala na smanjeni unos hrane i količine masnog tkiva u miševa, a značajnu ulogu u tome su pripisali su promjeni ekspresije gena za GPR119, FAT/CD36 i FAAH, pogotovo za FAAH u adipoznom tkivu. Fu i sur. (2005) su proveli istraživanje na pretilim miševima čija je pretilost bila posljedica nefunkcionalnih receptora za leptin ili inducirana, a intraperitonealna administracija 5 mg OEA/kg kroz dva tjedna uzrokovala je smanjeni unos hrane, smanjenje porasta tjelesne mase i sniženje razine lipida u krvi i hepatocitima. Prema Li i sur. (2015) suplementacija s OEA ima potencijal za liječenje bolesti nealkoholne masne jetre (eng. *non-alcoholic fatty liver disease* – NAFLD) izazvane prehranom, bolesti čiji se porast prevalencije povezuje s pretilošću (Polyzos i sur., 2019), zbog uočenog djelovanja OEA kod štakorima na povećanje beta-oksidacije masnih kiselina, inhibiciju lipogeneze i smanjenje upalnih citokina u jetri. Prema istraživanju Guzmán i sur. (2004) kada su pretili miševi i miševi divljeg tipa bili hranjeni prehranom bogatom mastima (eng. *high fat diet* – HFD) i pritom suplementirani s OEA, pokazali su smanjeni porast tjelesne mase i smanjenu razinu triglicerida u jetri i masnom tkivu, uz što je jedino miš divljeg tipa imao smanjen i unos hrane.

2.4.2. Nuspojave

U do sada provedenim istraživanjima na ljudima primjećen je isključivo jedan slučaj prolazne mučnine (Hallmark i sur., 2016.). Prema pročitanim recenzijama na internetu, od osobe koje su koristile suplemente s OEA nekoliko pojedinaca spomenulo je probleme s nadutošću i neugodnim plinovima. Iz istraživanja na životinjama je nejasno uzrokuje li suplementacija visceralnu bol ili ponašanja izazvana nelagodnom. Prema Wang i sur. (2005) suplementacija je uzrokovala pojavu visceralne boli, dok je prema Romano i sur. (2014) taj učinak izostao. Nielsen i sur. (2004) smatraju da razgradnja OEA na netoksične komponente oleat i etanolamin koje su i inače prisutne u prehrani čine OEA nisko rizičnim s farmakološkog stajališta.

3. ZAKLJUČAK

Brojna istraživanja ukazuju na kompleksne mehanizme djelovanja OEA koji međutim nisu još jasno utvrđeni. U većini istraživanja učinak suplementacije se manifestira kao smanjenje tjelesne mase, apetita, lipida u krvi i jetri te upale u organizmu.

Istraživanja na životinjama, kao i nekoliko provedenih na ljudima, te činjenica da se OEA već nekoliko godina nalazi na tržištu kao potvrđeni suplement (FDA) ukazuju na njegovu sigurnost za primjenu i potencijalnu učinkovitost u liječenju pretilih pojedinaca.

Daljnja istraživanja bi trebala utvrditi optimalne i maksimalne doze suplementacije te kod ljudi utvrditi učinak egzogenog OEA na razine lipida u krvi i jetri kao značajnih rizičnih čimbenika bolesti uzrokovanih metaboličkim promjenama uslijed pretilosti.

4. POPIS LITERATURE

Ahern G. P. (2003) Activation of TRPV1 by the Satiety Factor Oleoylethanolamide. *Journal of Biological Chemistry* **278**: 30429 – 30434.

Ahima R. S. i Antwi D. A. (2008). Brain Regulation of Appetite and Satiety. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* **37**: 811 – 823.

Becerra-Tomás N., Blanco Mejía S., Viguioliouk E., Khan T., Kendall C. W. C., Kahleova H., Rahelić D., Sievenpiper J. L., Salas-Salvadó J. (2019) Mediterranean diet, cardiovascular disease and mortality in diabetes: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies and randomized clinical trials. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* doi: 10.1080/10408398.2019.1565281.

Bowen K. J., Kris-Etherton P. M., Shearer G. C., West S. G., Reddivari L., Jones P. J. H. (2017). Oleic acid-derived oleoylethanolamide: A nutritional science perspective. *Progress in Lipid Research* **67**: 1 – 15.

Brown J. D., Azari E. K., Ayala J. E. (2017) Oleoylethanolamide: A fat ally in the fight against obesity. *Physiology & Behavior* **176**: 50 – 58.

Bullitt E. (1990) Expression of C-fos-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. *The Journal of Comparative Neurology* **296**: 517 – 530.

Caillon A., Duszka K., Wahli W., Rohner-Jeanrenaud F., Altirriba J. (2018). The OEA effect on food intake is independent from the presence of PPAR α in the intestine and the nodose ganglion, while the impact of OEA on energy expenditure requires the presence of PPAR α in mice. *Metabolism* **87**: 13 – 17.

Campolongo P., Roozendaal B., Trezza V., Cuomo V., Astarita G., Fu J., McGaugh J. L., Piomelli D. (2009) Fat-induced satiety factor oleoylethanolamide enhances memory consolidation. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* **106**: 8027–8031..

Castro A. M., Macedo-de la Concha L. E., Pantoja-Meléndez C. A. (2017) Low-grade inflammation and its relation to obesity and chronic degenerative diseases. *Revista Médica Del Hospital General de México* **80**: 101 – 105.

Chen L., Li L., Chen J., Li L., Zheng Z., Jie Ren J., Qiu Y. (2015) Oleoylethanolamide, an endogenous PPAR- α ligand, attenuates liver fibrosis targeting hepatic stellate cells.

Oncotarget **6**: 42530 – 42540.

Christie S., Wittert G. A., Li H., Page A. J. (2018) Involvement of TRPV1 Channels in Energy Homeostasis. *Frontiers in Endocrinology* **9**: 420.

Colin S., Briand O., Touche V., Wouters K., Baron M., Pattou F., Hanf R. Tailleux A., Chinetti G., Staels B., Lestavel S. (2012) Activation of intestinal peroxisome proliferator-activated receptor- increases high-density lipoprotein production. *European Heart Journal* **34**: 2566 – 2574.

Contreras A. V., Torres N., Tovar A. R. (2013). PPAR- α as a Key Nutritional and Environmental Sensor for Metabolic Adaptation. *Advances in Nutrition* **4**: 439 – 452.

Coppack S. W. (2001) Pro-inflammatory cytokines and adipose tissue. *Proceedings of the Nutrition Society* **60**: 349 – 356.

Cravatt B. F., Giang D. K., Mayfield S. P., Boger D. L., Lerner R.A., Gilula N. B. (1996) Molecular characterization of an enzyme that degrades neuromodulatory fatty-acid amides. *Nature* **384**: 83 – 87.

Depommier C., Everard A., Druart C., Plovier H., Van Hul M., Vieira-Silva S., Falony G., Raes J., Maiter D., Delzenne N. M., de Barsey M., Loumave A., Hermans M. P., Thissen J. P., de Vos W. M., Cani P. D. (2019) Supplementation with *Akkermansia muciniphila* in overweight and obese human volunteers: a proof-of-concept exploratory study *Nature Medicine* doi: 10.1038/s41591-019-0495-2.

Di Paola M., Bonechi E., Provensi G., Costa A., Clarke G., Ballerini C., De Filippo C., Passani, M. B. (2018) Oleoylethanolamide treatment affects gut microbiota composition and the expression of intestinal cytokines in Peyer's patches of mice. *Scientific Reports* **8**: 14881.

Diep T. A., Madsen A. N., Holst B., Kristiansen M. M., Wellner N., Hansen S. H., Hansen H. S. (2011) Dietary fat decreases intestinal levels of the anorectic lipids through a fat sensor. *The FASEB Journal* **25**: 765 – 774.

Dubois V., Eeckhoutte J., Lefebvre P., Staels B. (2017) Distinct but complementary contributions of PPAR isotypes to energy homeostasis. *The Journal of Clinical Investigation* **127**: 1202 – 1214.

Durrer Schutz D., Busetto L., Dicker D., Farpour-Lambert N., Pryke R., Toplak H., Daniel Widmer D., Yumuk V., Schutz Y. (2019) European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obesity Facts* **12**: 40 – 66.

Ellulu M. S., Patimah I., Khaza'ai H., Rahmat A., Abed Y. (2017) Obesity and inflammation: the linking mechanism and the complications. *Archives of Medical Science* **4**: 851–863.

EMA (2018) Medicines. EMA – European Medicines Agency, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/search_api_aggregation_ema_therapeutic_area_name/Obesity> Pristupljeno 2. srpnja 2019.

EMA (2019) Alli (previously Orlistat GSK). EMA – European Medicines Agency, <<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/alli-previously-orlistat-gsk>> Pristupljeno 2. srpnja 2019.

FDA (2019) Submitted 75-Day Premarket Notifications for New Dietary Ingredients. FDA – Food and Drug Administration < <https://www.fda.gov/food/new-dietary-ingredients-ndi-notification-process/submitted-75-day-premarket-notifications-new-dietary-ingredients>> Pristupljeno 29. lipnja 2019.

Frühbeck G. (2015) Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nature Reviews Endocrinology* **11**: 465 – 477.

Fu J., Astarita G., Gaetani S., Kim J., Cravatt B. F., Mackie K., Piomelli D. (2007) Food intake regulates oleoylethanolamide formation and degradation in the proximal small intestine. *The Journal of Biological Chemistry* **282**: 1518 - 1528.

Fu J., Astarita G., Gaetani S., Kim J., Cravatt B. F., Mackie K., Piomelli D. (2006). Food Intake Regulates Oleoylethanolamide Formation and Degradation in the Proximal Small Intestine. *Journal of Biological Chemistry* **282**: 1518 – 1528.

Fu J., Gaetani S., Oveisi F., Lo Verme J., Serrano A., Rodríguez de Fonseca F., Rosengarth A., Luecke H., Di Giacomo B., Tarzia G., Piomelli D. (2003). Oleoylethanolamide regulates feeding and body weight through activation of the nuclear receptor PPAR- α . *Nature* **425**: 90 – 93.

Fu J., Kim J., Oveisi F., Astarita G., Piomelli D. (2008) Targeted enhancement of oleoylethanolamide production in proximal small intestine induces across-meal satiety in rats. *American Journal of Physiology - Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **295**: R45–R50.

- Fu J., Oveisi F., Gaetani S., Lin E., Piomelli, D. (2005) Oleoylethanolamide, an endogenous PPAR- α agonist, lowers body weight and hyperlipidemia in obese rats. *Neuropharmacology* **48**: 1147 – 1153.
- Gaetani S., Fu J., Cassano T., Dipasquale P., Romano A., Righetti L., Cianci S., Laconca L., Giannini E., Scaccianoce S., Mairesse J., Cuomo V., Piomelli D. (2010) The Fat-Induced Satiety Factor Oleoylethanolamide Suppresses Feeding through Central Release of Oxytocin. *Journal of Neuroscience* **30**: 8096 – 8101.
- Gaetani S., Oveisi F., Piomelli D. (2003) Modulation of Meal Pattern in the Rat by the Anorexic Lipid Mediator Oleoylethanolamide. *Neuropsychopharmacology* **28**: 1311 – 1316.
- Gonzalez-Aparicio R., Blanco E., Serrano A., Pavon F. J., Parsons L. H., Maldonado R., Robledo P., Fernandez-Espejo E., Rodríguez de Fonseca F. (2014) The systemic administration of oleoylethanolamide exerts neuroprotection of the nigrostriatal system in experimental Parkinsonism. *International Journal of Neuropsychopharmacology* **17**: 455 – 468.
- Guzmán M., Lo Verme J., Fu J., Oveisi F., Blázquez C., Piomelli D. (2004) Oleoylethanolamide Stimulates Lipolysis by Activating the Nuclear Receptor Peroxisome Proliferator-activated Receptor α (PPAR- α). *Journal of Biological Chemistry* **279**: 27849 – 27854.
- Hallmark B. D., Rose K., Yepuri J. N., Marulappa S., DietarySupplementation of RiduZone (Oleoylethanolamide/OEA) Results in Weight Loss in Humans: The First-in-Human Case Studies, Overcoming Obesity 2016 Conference, 23.9.2016, Chicago, IL, USA, Obesity Medicine Association, Poster #CHI19
- Hansen H. S. (2014) Role of anorectic N-acylethanolamines in intestinal physiology and satiety control with respect to dietary fat. *Pharmacological Research* **86**: 18 - 25.
- Hansen H. S. i Diep, T. A. (2009) N-acylethanolamines, anandamide and food intake. *Biochemical Pharmacology* **78**: 553–560.
- Hansen H. S., Moesgaard B., Hansen. H.H., Schousboe A., Petersen G. (1999) Formation of N-acyl-phosphatidylethanolamine and N-acylethanolamine (including anandamide) during glutamate-induced neurotoxicity. *Lipids* **34**: S327 – S330.
- Herrera B. M. i Lindgren C. M. (2010). The Genetics of Obesity. *Current Diabetes Reports* **10**: 498 – 505.

Inoue M., Tsuboi K., Okamoto Y., Hidaka M., Uyama T., Tsutsumi T., Tanaka T., Ueda N. and Tokumura A. (2017) Peripheral tissue levels and molecular species compositions of N-acyl-phosphatidylethanolamine and its metabolites in mice lacking N-acyl-phosphatidylethanolamine-specific phospholipase D. *Journal of Biochemistry* **162**: 449 - 458.

Karimian Azari E., Ramachandran D., Weibel S., Arnold M., Romano A., Gaetani S., Langhans W., Mansouri A. (2014) Vagal afferents are not necessary for the satiety effect of the gut lipid messenger oleoylethanolamide. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **307**: R167–R178.

Kimura R., Takahashi N., Goto T., Murota K., Kawada T. (2013) Activation of peroxisome proliferator-activated receptor- α (PPAR α) in proximal intestine improves postprandial lipidemia in obese diabetic KK-Ay mice. *Obesity Research & Clinical Practice* **7**: e353–e360.

Lamas Bervejillo M. i Ferreira A. M. (2019). Understanding Peroxisome Proliferator-Activated Receptors: From the Structure to the Regulatory Actions on Metabolism. U: Bioactive Lipids in Health and Disease. Advances in Experimental Medicine and Biology. Trostchansky A. i Rubbo H., ur., Springer, Cham str. 39 – 57.

Lan H., Vassileva G., Corona A., Liu L., Baker H., Golovko A., Abbondanzo S. J., Hu W., Yang S., Ning Y., A Del Vecchio R., Poulet F., Laverty M., Gustafson E. L., Hedrick J. A., Kowalski T. J. (2009) GPR119 is required for physiological regulation of glucagon-like peptide-1 secretion but not for metabolic homeostasis. *Journal of Endocrinology* **201**: 219 – 230.

Lauffer L. M., Iakoubov R., Brubaker P. L. (2009) GPR119 Is Essential for Oleoylethanolamide-Induced Glucagon-Like Peptide-1 Secretion From the Intestinal Enteroendocrine L-Cell. *Diabetes* **58**: 1058 - 1066.

Li L., Li L., Chen L., Lin X., Xu Y., Ren J., Fu J., Qiu Y. (2015) Effect of oleoylethanolamide on diet-induced nonalcoholic fatty liver in rats. *Journal of Pharmacological Sciences* **127**: 244 – 250.

Lin L., Metherel A. H., Kitson A. P., Alashmali S. M., Hopperton K. E., Trépanier M.-O., Jones P. J., Bazinet R. P. (2018). Dietary fatty acids augment tissue levels of n-acylethanolamines in n-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D (NAPE-PLD) knockout mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* **62**: 134 – 142.

Lin L., Metherel A. H., Kitson A. P., Alashmali S. M., Hopperton K. E., Trépanier M.-O., Jones P. J., Bazinet R. P. (2018) Dietary fatty acids augment tissue levels of n-acylethanolamines in

n-acylphosphatidylethanolamine phospholipase D (NAPE-PLD) knockout mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* **62**:134–142.

Lo Verme J., Gaetani S., Fu J., Oveisi F., Burton K., Piomelli D. (2005) Regulation of food intake by oleoylethanolamide. *Cellular and Molecular Life Sciences* **62**: 708 - 716.

Lo Verme J., Guzmán M., Gaetani S., Piomelli D. (2006) Cold Exposure Stimulates Synthesis of the Bioactive Lipid Oleoylethanolamide in Rat Adipose Tissue. *The Journal of Biological Chemistry* **281**: 22815 - 22818.

Maciejewski M. L., Arterburn D. E., Van Scoyoc L., Smith V. A., Yancy W. S., Weidenbacher H. J., Livingston E. H., Olsen M. K. (2016) Bariatric Surgery and Long-term Durability of Weight Loss. *JAMA Surgery* **151**: 1046.

Mansbach C. M. i Abumrad N. A. (2012) Enterocyte Fatty Acid Handling Proteins and Chylomicron Formation. U: *Physiology of the Gastrointestinal Tract*, 5. izd., Johnson L. R., Ghishan F. K., Kaunitz J. D., Merchant J. L., Said H. M., Wood J. D., ur., Academic Press str. 1625 – 1641.

Mateos R., Lecumberri E., Ramos S., Goya L., Bravo L. (2005) Determination of malondialdehyde (MDA) by high-performance liquid chromatography in serum and liver as a biomarker for oxidative stress Application to a rat model for hypercholesterolemia and evaluation of the effect of diets rich in phenolic antioxidants from fruits. *Journal of Chromatography B* **827**: 76 – 82.

McKiney M. K. i Cravatt B. F. (2005) Structure and function of fatty acid amide hydrolase. *Annual Review of Biochemistry* **74**: 411 - 432.

Misto A., Provensi G., Vozella V., Passani M. B., Piomelli D. (2019). Mast Cell-Derived Histamine Regulates Liver Ketogenesis via Oleoylethanolamide Signaling. *Cell Metabolism* **29**: 1 – 12.

Mitra A., Gosnell B. A., Schiöth H. B., Grace M. K., Klockars A., Olszewski P. K., Levine A. S. (2010). Chronic sugar intake dampens feeding-related activity of neurons synthesizing a satiety mediator, oxytocin. *Peptides* **31**: 1346 – 1352.

Moreno-Fernández S., Garcés-Rimón M., Vera G., Astier J., Landrier J. F., Miguel M. (2018) High Fat/High Glucose Diet Induces Metabolic Syndrome in an Experimental Rat Model. *Nutrients* **10**: 1502.

Moss C. E., Glass L. L., Diakogiannaki E., Pais R., Lenaghan C., Smith D. M., Marianne Wedin M., Bohlooly-Y M., Gribble F. M., Reimann F. (2016) Lipid derivatives activate GPR119 and trigger GLP-1 secretion in primary murine L-cells. *Peptides* **77**: 16 – 20.

Nauli A. M., Nassir F., Zheng S., Yang Q., Lo C., Vonlehmden S. B., Lee D., Jandacek R. J., Abumrad N. A., Tso, P. (2006) CD36 Is Important for Chylomicron Formation and Secretion and May Mediate Cholesterol Uptake in the Proximal Intestine. *Gastroenterology* **131**: 1197 – 1207.

NIDDKD (2018) Understanding Adult Overweight & Obesity. NIDDKD – National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, < <https://www.niddk.nih.gov/health-information/weight-management/adult-overweight-obesity/definition-facts> > Pristupljeno 7. srpnja 2019.

Nielsen M. J., Petersen G., Astrup A., Hansen, H. S. (2004) Food intake is inhibited by oral oleoylethanolamide. *Journal of Lipid Research* **45**: 1027 – 1029.

Okamoto Y., Morishita J., Tsuboi K., Tonai T., Ueda N. (2003) Molecular Characterization of a Phospholipase D Generating Anandamide and Its Congeners. *Journal of Biological Chemistry* **279**: 5298 – 5305.

Ott V., Finlayson G., Lehnert H., Heitmann B., Heinrichs M., Born J., Hallschmid M. (2013) Oxytocin Reduces Reward-Driven Food Intake in Humans. *Diabetes* **62**: 3418 - 3425.

Oveisi F., Gaetani S., Tai-Pang Eng K., Piomelli D. (2004) Oleoylethanolamide inhibits food intake in free-feeding rats after oral administration. *Pharmacological Research* **49**: 461 – 466.

Pan X., Schwartz G. J., Hussain M. M. (2018) Oleoylethanolamide differentially regulates glycerolipid synthesis and lipoprotein secretion in intestine and liver. *Journal of Lipid Research*, **59**: 2349 – 2359.

Payahoo L., Kahjebishak Y., Asghari Jafarabadi M., Ostadrahimi A. (2018b) Oleoylethanolamide Supplementation Reduces Inflammation and Oxidative Stress in Obese People: A Clinical Trial. *Advanced Pharmaceutical Bulletin* **8**: 479 – 487.

Payahoo L., Khajebishak Y., Alivand M. R., Soleimanzade H., Alipour S., Barzegari A., Ostadrahimi A. (2019b) Investigation the effect of oleoylethanolamide supplementation on the abundance of Akkermansia muciniphila bacterium and the dietary intakes in people with obesity: A randomized clinical trial. *Appetite* **141** doi.org/10.1016/j.appet.2019.05.032

- Payahoo L., Yaser K., Abolfazl B., Shahriar A., Mohammad A. J., Nazila F., Alireza O. (2018a) Oleoylethanolamide increases the expression of PPAR-A and reduces appetite and body weight in obese people: A clinical trial. *Appetite* **128**: 44 – 49.
- Payahoo L., Yaser K., Alireza O. (2019a) Oleoylethanolamide: A novel pharmaceutical agent in the management of obesity-an updated review. *Journal of Cellular Physiology* **234**: 7893 – 7902.
- Petersen G., Sørensen C., Schmid P. C., Artmann A., Tang-Christensen M., Hansen S. H., Larsen P. J., Schmid H. H., Hansen H. S. (2006) Intestinal levels of anandamide and oleoylethanolamide in food-deprived rats are regulated through their precursors. *Biochimica et Biophysica Acta* **1761**: 143 - 150.
- Polyzos S. A., Kountouras J., Mantzoros C. S. (2019) Obesity and nonalcoholic fatty liver disease: From pathophysiology to therapeutics. *Metabolism* **92**: 82 - 97.
- Pulgaron E. R., Delamater A. M. (2014) Obesity and Type 2 Diabetes in Children: Epidemiology and Treatment. *Current Diabetes Reports* **14**: 508.
- Rahman I. A. S., Tsuboi K., Uyama T., Ueda N. (2014). New players in the fatty acyl ethanolamide metabolism. *Pharmacological Research*, **86**: 1 – 10.
- Rodríguez de Fonseca F., Navarro M., Gómez R., Escuredo L., Nava F., Fu J., Murillo-Rodríguez E., Giuffrida A., Lo Verme J., Gaetani S., Kathuria S., Gall C., Piomelli D. (2001) An anorexic lipid mediator regulated by feeding. *Nature* **414**: 209 – 212.
- Romano A., Coccorello R., Giacobuzzo G., Bedse G., Moles A., Gaetani S. (2014) Oleoylethanolamide: A Novel Potential Pharmacological Alternative to Cannabinoid Antagonists for the Control of Appetite, *BioMed Research International* **2014**: 203425.
- Romano A., Gallelli C. A., Koczwara J. B., Braegger F. E., Vitalone A., Falchi M., Micioni Di Bonaventura M. V., Cifani C., Cassano T., Lutz T. A., Gaetani S. (2017) Role of the area postrema in the hypophagic effects of oleoylethanolamide. *Pharmacological Research* **122**: 20–34.
- Romano A., Tempesta B., Provensi G., Passani M. B. and Gaetani S. (2015) Central mechanisms mediating the hypophagic effects of oleoylethanolamide and N-acylphosphatidylethanolamines: Different lipid signals?. *Frontiers in Pharmacology* **6**: 137.
- Rosa-Gonçalves P. i Majerowicz D. (2019) Pharmacotherapy of Obesity: Limits and Perspectives. *American Journal of Cardiovascular Drugs* **19**: 349.

- Russo L. i Lumeng C. N. (2018) Properties and functions of adipose tissue macrophages in obesity. *Immunology* **155**: 407 – 417.
- Sabatier N., Leng, G., Menzies J. (2013) Oxytocin, Feeding, and Satiety. *Frontiers in Endocrinology* **4**: 35.
- Salas-Salvadó J., Becerra-Tomás N., García-Gavilán J. F., Bulló M., Barrubés L. (2018). Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease Prevention: What Do We Know?. *Progress in Cardiovascular Diseases* **61**: 62 – 67.
- Sarro-Ramírez A., Sánchez-López D., Tejada-Padrón A., Frías C., Zaldívar-Rae J., Murillo-Rodríguez E. (2013) Brain Molecules and Appetite: The Case of Oleoylethanolamide. *Central Nervous System Agents in Medicinal Chemistry* **13**: 88 - 91.
- Sclafani A., Rinaman L., Vollmer R. R., Amico J. A. (2007) Oxytocin knockout mice demonstrate enhanced intake of sweet and nonsweet carbohydrate solutions. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* **292**: R1828–R1833.
- Sihag J. i Jones P. J. H. (2017) Oleoylethanolamide: The role of a bioactive lipid amide in modulating eating behaviour, *Obesity Reviews* **19**: 178 – 197.
- Simon G. M. i Cravatt B. F. (2010) Characterization of mice lacking candidate N-acyl ethanolamine biosynthetic enzymes provides evidence for multiple pathways that contribute to endocannabinoid production in vivo. *Molecular BioSystems* **6**: 1411 - 1418.
- Singh A. K., Singh S. K., Singh N., Agrawal N., Gopal K. (2011) Obesity and dyslipidemia. *International Journal of Biological & Medical Research* **2**: 824 – 828.
- Tellez L. A., Medina S., Han W., Ferreira J. G., Licon-Limon P., Ren X., Lam T. T., Schwartz G. J., de Araujo I. E. (2013) A Gut Lipid Messenger Links Excess Dietary Fat to Dopamine Deficiency. *Science* **341**: 800–802.
- Thabuis C., Destailats F., Landrier J.-F., Tissot-Favre D., Martin J.-C. (2010) Analysis of gene expression pattern reveals potential targets of dietary oleoylethanolamide in reducing body fat gain in C3H mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry* **21**: 922 – 928.
- Tsuboi K., Ikematsu N., Uyama T., Deutsch D. G., Tokumura A., Ueda N. (2013) Biosynthetic Pathways of Bioactive N-Acylethanolamines in Brain. *CNS & Neurological Disorders - Drug Targets* **12**: 7 - 16.

Tsuboi K., Takezaki N., Ueda N. (2007). The N-Acylethanolamine-Hydrolyzing Acid Amidase (NAAA). *Chemistry & Biodiversity* **4**: 1914–1925.

Tsuboi, K., Uyama, T., Okamoto, Y., Ueda, N. (2018). Endocannabinoids and related N-acylethanolamines: biological activities and metabolism. *Inflammation and Regeneration*, **38**: 28.

Tyagi S., Gupta P., Saini A. S., Kaushal C., Sharma S. (2011.) The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* **2**: 236 – 240.

Uyama T., Tsuboi K., Ueda N. (2017) An Involvement of Phospholipase A/Acyltransferase Family Proteins in Peroxisome Regulation and Plasmalogen Metabolism *FEBS letters* **591**: 2745 - 2760.

Velazquez A. i Apovian C. M. (2018) Pharmacological management of obesity. *Minerva Endocrinologica* **43**: 356 – 366.

Walker K. Z., O'Dea K., Johnson L., Sinclair A. J., Piers L. S., Nicholson G. C., Muir J. G. (1996) Body fat distribution and non-insulin-dependent diabetes: comparison of a fiber-rich, high-carbohydrate, low-fat (23%) diet and a 35% fat diet high in monounsaturated fat. *The American Journal of Clinical Nutrition* **63**: 254 – 260.

Wang G.-J., Volkow N. D., Logan J., Pappas N. R., Wong C. T., Zhu W., Netusil N., Fowler J. S. (2001) Brain dopamine and obesity. *The Lancet* **357**: 354 – 357.

Wang X., Miyares R. L., Ahern G. P. (2005) Oleoylethanolamide excites vagal sensory neurones, induces visceral pain and reduces short-term food intake in mice via capsaicin receptor TRPV1. *The Journal of Physiology* **564**: 541 – 547.

WHO (2018) Overweight and obesity. WHO – World Health Organization, <<https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>> Pristupljeno 3. srpnja 2019.

WHO (2019a) Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. WHO – World Health Organization, <https://www.who.int/dietphysicalactivity/childhood_what/en/> Pristupljeno 3. srpnja 2019.

WHO (2019b) Obesity. WHO – World Health Organization, <<https://www.who.int/topics/obesity/en/>> Pristupljeno 3. srpnja 2019.

Wolfe B. M., Kvach E., Eckel R. H. (2016) Treatment of Obesity. *Circulation Research* **118**: 1844 – 1855.

Yasuo Okamoto, Morishita J., Tsuboi K., Tonai T., Ueda N. (2003) Molecular Characterization of a Phospholipase D Generating Anandamide and Its Congeners. *The Journal of Biological Chemistry* **279**: 5298 - 5305.

Zaveri N. T. i Murphy B. J. (2007), Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Ligands. U: *Comprehensive Medicinal Chemistry II*, 2. izdanje, Taylor J. B. i Triggle D. J., ur., Elsevier str. 993 – 1036.

Zolese G., Bacchettia T., Masciangelo S., Ragni L., Ambrosi S., Ambrosini A., Marini M., Ferretti G. (2008) Effect of acylethanolamides on lipid peroxidation and paraoxonase activity. *BioFactors* **33**: 201 – 209.

Izjava o izvornosti

Izjavljujem da je ovaj završni rad izvorni rezultat mojeg rada te da se u njegovoj izradi nisam koristio drugim izvorima, osim onih koji su u njemu navedeni.

Ana Tejić

ime i prezime studenta