

LECZENIE OTYŁOŚCI – BEHAVIORALNE, FARMAKOLOGICZNE, BARIATRYCZNE

Opracowanie:

prof. dr hab. n. med. Roman Junik

Katedra i Klinika Endokrynologii i Diabetologii,

Collegium Medicum w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

MERCK

DiabNewsletter

Otyłość jest przewlekłą chorobą charakteryzującą się nadmiernym gromadzeniem tkanki tłuszczowej ($> 15\%$ masy ciała dorosłego mężczyzny i $> 25\%$ masy ciała dorosłej kobiety) i wskaźnikiem masy ciała (BMI) $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, czego konsekwencją jest pogorszenie jakości życia, niepełnosprawność, zwiększone ryzyko przedwczesnego wystąpienia chorób układu sercowo-naczyniowego, nowotworów złośliwych, cukrzycy typu 2 etc., a tym samym nawet zgonu. Otyłość prosta jest spowodowana nadmierną podażą pokarmów w stosunku do wydatku energetycznego. Liczba osób z nadwagą i otyłych na świecie przekracza 500 milionów i stale rośnie, np. w Polsce odsetek chorych na otyłość wzrósł o 7% w ciągu ostatnich 10 lat. Przyczyn tego jest wiele, najczęściej wymieniane, to spożycie większej ilości kalorii, szczególnie w postaci żywności wysoko przetworzonej, cukru (fruktoza!), zmniejszenie wysiłku fizycznego. W związku z tym najlepszym rozwiązaniem jest leczenie behawioralne, niestety wytrwałych jest niewielu. Następnym etapem jest leczenie farmakologiczne wspomagane behawioralnym, niestety na dłuższą metę też niezbyt skuteczne. Dla części chorych pozostaje leczenie bariatryczne, które jednakże też wymaga świadomego uczestnictwa pacjenta.

Leczenie behawioralne, czasem wspomagane metforminą (nieujęta w wytycznych leczenia otyłości, ale mającą korzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową, tak istotną u pacjentów z nadmierną masą ciała):

1. Motywacja i determinacja pacjenta w redukcji masy ciała
2. Terapia behawioralna, w tym psychoterapia
3. Wypracowanie nowych nawyków żywieniowych opartych np. na zbilansowanej diecie śródziemnomorskiej, z odpowiednią częstością posiłków, z mniejszą ich objętością, o zmniejszonej kaloryczności, spożywanych bez pośpiechu;
4. Aktywność fizyczna: systematyczna, codzienna, o umiarkowanym nasileniu, możliwie jak najbardziej ogólnorozwojowa;
5. Systematyczna kontrola masy ciała w celu utrzymania tendencji do jej redukcji lub utrzymania stałej wagi (5-10% utrata masy ciała w stosunku do wagi wyjściowej jest wystarczająca do zmniejszenia powikłań otyłości)

6. Leczenie współistniejących powikłań – dyslipidemii, stanów przedcukrzycowych, cukrzycy typu 2, obturacyjnego bezdechu sennego (OBS)

Farmakoterapia

Terapia farmakologiczna otyłości oraz chorób współistniejących/ powikłań otyłości powinna być dopełnieniem zmiany stylu życia (w tym nawyków żywieniowych i aktywności fizycznej), nigdy nie powinna być stosowana osobno jak jedyna metoda lecznicza. Leczenie farmakologiczne otyłości jest odpowiednie dla pacjentów z BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ lub BMI $> 27 \text{ kg/m}^2$ z obecnością chorób współistniejących (stan przedcukrzycowy, cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, obturacyjny bezdech senny itp.) u których nie udało się uzyskać redukcji masy ciała za pomocą modyfikacji stylu życia.

Efekt leczenia jest wystarczający, gdy utrata masy ciała u pacjentów bez cukrzycy wynosi $> 5\%$, a u chorych z cukrzycą $> 3\%$ po 3-miesięcznej terapii. Gdy nie zostaje osiągnięty taki efekt, leczenie danym preparatem powinno zostać przerwane, rozważyć zaś należy terapię z użyciem innej substancji czynnej.

W Polsce, na moment redakcji tego opracowania dostępne są na rynku 3 leki uwzględnione w oficjalnych wytycznych leczenia otyłości: orlistat, bupropion z naltreksonem oraz liraglutyd.

ORLISTAT – tetrahydrolipostatyna

Długotrwale, odwracalnie hamuje aktywność lipaz przewodu pokarmowego – żołądkowo-jelitowych (lek wiąże się z aktywnym miejscem serynowym lipazy żołądkowej i trzustkowej, co powoduje zmniejszenie hydrolizy spożytych tłuszczów, triglicerydów, do łatwo przyswajalnych kwasów tłuszczowych i monoacylogliceroli. W konsekwencji zmniejsza się o około 30% przechodzenie tych metabolitów do krwiobiegu. Niestrawiony znaczny odsetek tłuszczu zostaje wydalony z kałem, organizm nie może zamienić tłuszczu pochodzącego z diety na energię ani na tkankę tłuszczową. Zapobiega trawieniu i wchłanianiu części tłuszczów przyjętych z pokarmem.

BUPROPION Z NALTREKSONEM – kombinacja leków działających ośrodkowo w leczeniu otyłości

Bupropion to lek używany w leczeniu depresji u pacjen-

tów, którzy zaprzestali palenia tytoniu. Bupropion to ketoamfetamina, nieselektywny inhibitor wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny oraz antagonist receptorów nikotynowych. **Naltrekson** to antagonist receptora opioidowego szeroko stosowany do leczenia uzależnienia od alkoholu i opiatów, stymulujący układ nagrody i zmniejszający odczuwanie apetytu. Ich połączenie reguluje pobór pokarmu – dają one odczucie sytości (bupropion indukuje, a naltrekson wydłuża czas trwania odczucia sytości). Powodują zmniejszenie poboru pokarmu stymulowanego przez apetyt, zwiększają wydatek energetyczny przez nasilenie termogenezy, poprawiają profil lipidowy, kontrolę glikemii, jakość życia i zachowania związane z poborem pokarmu.

LIRAGLUTYD – analog GLP-1 analogu białka podobnego do glukagonu-1 (*glucagon-like peptide-1*)

To jest inkretyna E (hormon jelitowy) – należy do klasy hormonów sytości. Indukuje wzrost poposiłkowej sekrecji insuliny zależnej od glikemii (efekt inkretynowy), jednocześnie hamując uwalnianie glukagonu i opróżnianie żołądka. Ponadto aktywacja receptorów GLP-1 w OUN hamuje uwalnianie neuropeptydów stymulujących odczucie głodu (NPY, białko Agouti) a stymuluje uwalnianie neuropeptydów odpowiedzialnych za odczucie sytości (POMC, CART). Używany jest w niskich dawkach (do 1,8 mg dziennie) do leczenia cukrzycy typu 2 u pacjentów, jednak w dawkach wyższych (do 3,0 mg dziennie) jest zarejestrowany również do leczenia nadwagi i otyłości – wskazaniem do zastosowania tego leku jest chęć kontroli masy ciała u dorosłych pacjentów u których początkowa wartość BMI wynosi ≥ 30 kg/m² lub 27-29,9 kg/m² (wtedy z współistniejącymi powikłaniami wynikającymi z nadwagi lub otyłości). Silniejsze działanie od liraglutytu ma podawany w postaci wstrzyknięcia podskórnego jeden raz w tygodniu SEMAGLUTYD – lek ten jest jednak w Polsce na tą chwilę zarejestrowany wyłącznie do leczenia cukrzycy typu 2 (choć na świecie, w dawkach wyższych zarejestrowany i stosowany jest z pozytywnymi skutkami w analogicznych wskazaniach jak liraglutyd). Semaglutyd jest jedynym analogiem GLP-1 który dostępny jest obecnie również w postaci doustnej, do podawania codziennego.

Inne analogi GLP-1, niezarejestrowane jednak do leczenia otyłości to: eksenatyd, liksysenatyd, dulaglutyd itp.

Inne leki dopuszczone przez FDA w USA to lorkaseryna (agonista receptorów serotoninowych 5-HT_{2C}), fentermina z topiramatem oraz tirzepatyd (podwójny agonista receptora GLP-1 i GIP, dla których receptory zlokalizowane są w trzustce, mózgu, żołądka czy podskórnej tkance tłuszczowej - od stycznia 2024 r. tirzepatyd został dopuszczony do leczenia nadwagi i otyłości we wskazaniach podobnych do wcześniejszych wspomnianych już analogów GLP-1). Inne leki, niezarejestrowane w Polsce to np. setmelanotyd (agonista receptora melanokortyny 4 i leptyny, mający mieć zastosowanie u pacjentów z otyłością olbrzy-

mią pozbawionych tych receptorów celem zmniejszenia apetytu) czy Gelesis 100 (chłonny hydrożel naśladujący niektóre właściwości surowych warzyw, zwiększający objętość pokarmów). Aktualnie trwają też liczne badania kliniczne nad nowymi częstkami.

Farmakoterapia schorzeń współistniejących i powikłań otyłości:

- należy w miarę możliwości unikać jatrogennego przyrostu masy ciała po lekach antypsychotycznych, przeciwdepresyjnych i przeciwdrgawkowych (gapapentyna, kwas walproinowy, karbamazepina), hormonach steroidowych, lekach przeciwcukrzycowych – insulina, pochodne sulfonilomocznika, tiazolidynodiony, lekach przeciwnadciśnieniowych – α_1 i β -adrenolitykach, starych lekach przeciwhistaminowych – cyproheptadyna
- konieczne jest zapewnienie optymalnej glikemii u pacjentów z cukrzycą typu 2 lub nietolerancją glukozy oraz nieprawidłową glikemią na czczo – metformina, flozyny
- ważne jest indywidualne leczenie typowych powikłań otyłości: dyslipidemii, nadciśnienia tętniczego, OBS, choroby zwyrodnieniowej stawów (uwzględniając leczenie przeciwzapalne, przeciwbólowe, rehabilitacyjne).
- konieczne jest zwrócenie uwagi na potencjalne zaburzenia psychiczne oraz ich leczenie – m.in.: zaburzeń afektywnych, zaburzeń jedzenia, niskiej samooceny i zaburzeń w wyglądzie (Europejskie standardy dotyczące otyłości u dorosłych – 2015 i Europejskie standardy dotyczące otyłości u dorosłych w podstawowej opiece zdrowotnej – 2019)
- unikanie *obesogenic endocrine disruptors* – egzogennych związków chemicznych, które wpływają na funkcjonowanie układu hormonalnego, w następstwie czego mogą wywołać negatywne skutki dla zdrowia (pestycydy, plastyfikatory, półprodukty przemysłowe np. bisfenol A) mają zdolność akumulacji w tkance tłuszczowej.

Wskazania do chirurgii bariatrycznej:

- BMI ≥ 40 kg/m² lub ≥ 35 kg/m² z powikłaniami otyłości, chory, któremu nie udało się uzyskać ani utrzymać korzystnej dla zdrowia masy ciała innym postępowaniem. Pacjent musi być świadomy, zmotywowany i mieć mocne wsparcie otoczenia, musi akceptować ryzyko okołoperacyjne i pooperacyjne i być świadomy rygorystycznego postępowania po zabiegu i następnie do końca życia
- pacjent nie może być obciążony istotnymi problemami ze zdrowiem psychicznym, które po operacji mogłyby uniemożliwić przestrzeganie zaleceń

lub ich stan mógłby ulec nasileniu (w tym również uzależnienia). Przeciwwskazaniem są również inne istotne problemy zdrowotne np. choroby przewlekłe, które w krótkim czasie po operacji mogłyby zagrażać życiu oraz nałogowe jedzenie potwierdzone przez psychologa zajmującego się problemami odżywiania.

Rycina 1. Rodzaje zabiegów chirurgicznych:



Restrykcyjne – ograniczenie ilości przyjmowanego pokarmu – najczęściej wykonywane, np. przewiązka regulowana żołądka laparoskopowa – żołądek podzielony na 2 części – mniejszą ok. 50 ml i dolną. Ciągłość przewodu pokarmowego pozostaje nienaruszona.

Wyłączające – zmniejszające powierzchnię trawienia i wchłaniania – ominięcie znacznej części jelita cienkiego i wyłączenie go z drogi pokarmowej, dzięki czemu zmniejsza się wchłanianie pokarmów, np. wyłączenie żółciowo-trzustkowe lub rękawowa resekcja żołądka.

Może być połączenie operacji restrykcyjnych i omijających, *mini-gastric bypass* lub zabieg niechirurgiczny – balonikowanie żołądka endoskopowo.

Powikłania po zabiegach chirurgii bariatrycznej:

Śmiertelność w ciągu 30 dni po zabiegu wynosi ok. 1%, spowodowana nieszczelnością zespolenia i zapaleniem otrzewnej lub zatorowością płucną. Powikłania wczesne – krwawienia, niedrożność przewodu pokarmowego i nieszczelność zespolień. Powikłania późne – hipoglikemie, niedożywienie i in.

Podsumowując, we współczesnym świecie, na skutek jego „westernizacji”, coraz łatwiej mieć nadwagę lub wręcz stać się otyłym, coraz trudniej zbędne kilogramy zgubić. W procesie pozbywania się nadwagi/otyłości niezbędne jest świadome podejście wspomagane leczeniem behawioralnym, farmakologicznym i ostatecznie, najskuteczniejszym, bariatrycznym.

Bibliografia:

1. Butland B. et al. Foresight Tackling Obesities: Future Choices – Project report
2. Christou G., The efficacy and safety of the naltrexone/bupropion combination for the treatment of obesity: An update. *Hormones* 2015
3. Coutinho W. The first decade of sibutramine and orlistat: a reappraisal of their expanding roles in the treatment of obesity and associated conditions. *Arq Bras Endocrinol Metab* 2009
4. Dyaczyński M. et al. Endokrynne implikacje otyłości i zabiegów bariatrycznych. *Endokrynologia Polska* 2018
5. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *NEJM* 2009
6. Matyjaszek-Matuszek B. Farmakoterapia otyłości – obecny stan wiedzy. *Endokrynologia Polska* 2018
7. McKinsey Global Insitutite. Overcoming obesity: An initial economic analysis. November 2014
8. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością. Zasady postępowania w nadwadze i otyłości w praktyce lekarza rodzinnego
9. Zalecenia PTD 2024
10. Leczenie farmakologiczne otyłości w świetle wytycznych AACE/ACE 2016