

OTYŁOŚĆ I STAN PRZEDCUKRZYCOWY NIEROZŁĄCZNA PARA – WSKAZÓWKI DLA LEKARZY PRAKTYKÓW

Opracowanie:

prof. dr hab. med. Paweł Bogdański

Katedra Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych i Dietetyki Klinicznej
Uniwersytetu Medycznego w Poznaniu

MERCK
DiabNewsletter

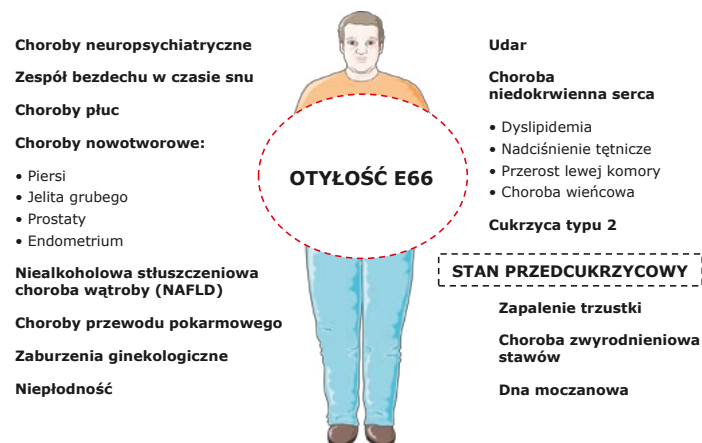
Wstęp

Otyłość stanowi aktualnie jedno z kluczowych wyzwań opieki zdrowotnej na całym świecie. Jak podają statystyki WHO, globalna liczba osób dorosłych z nadmierną masą ciała przekracza 1,9 miliarda, z czego aż 650 milionów to osoby chorujące na otyłość. Wzrost częstości występowania otyłości nie ogranicza się tylko do krajów o wysokim dochodzie i cechujących się dynamicznym postępowaniem cywilizacyjnym, ale jest obserwowany w różnym stopniu w niemal wszystkich regionach świata. Sytuacja stałego i dynamicznego wzrostu wskaźników otyłości notowana jest również w Polsce. Dane epidemiologiczne wskazują, iż trzech na pięciu dorosłych Polaków ma nadwagę, a co czwarty choruje na otyłość. Niepokoi również fakt, iż dramatycznie przyrasta w Polsce ilość dzieci i młodzieży z problem nadmiernej masy ciała. Spośród wszystkich krajów Unii Europejskiej, to właśnie Polskie dzieci tyją najszybciej – szacuje się, że każdego roku w naszym kraju przybywać będzie aż 80 000 dzieci chorujących na otyłość. Nieprawidłowa masa ciała w okresie dziecięcym to aż o 18 razy większe ryzyko występowania otyłości w dorosłości. To również istotny predyktor dalszego postępu epidemii choroby otyłościowej, wzrostu liczby pacjentów z powikłaniami rozwijającymi się na podłożu nadmiernej masy ciała, czy skrócenia życia. Prognozuje się, że z powodu otyłości w 2050 roku średnia długość życia ulegnie obniżeniu o około 4 lata, a pokolenie dzisiejszych dzieci żyć będzie krócej od swoich rodziców i dziadków. Warto podkreślać, iż otyłość to nie defekt estetyczny, specyficzna „uroda”, czy wynik lenistwa pacjenta. To choroba, posiadająca własny numer E66 w Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 i wymagająca kompleksowego leczenia. Niestety, jak pokazują badania tylko niespełna 13% Polaków postrzega nadmierną masę ciała w kategorii choroby, co często skutkuje brakiem świadomości co do możliwości diagnostyki i leczenia otyłości.

Brak podejmowanych działań prowadzących do systemowego leczenia choroby otyłościowej powoduje, iż pacjenci obarczeni są ryzykiem rozwoju szeregu powikłań. Wśród głównych następstw nadmiernej masy ciała wymienić należy m.in.: cukrzycę typu 2 (T2DM; *type 2 diabetes mellitus*), insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia

gospodarki lipidowej, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, przewlekła choroba nerek, zawał serca, udar mózgu czy choroby układu kostno-stawowego. Ponadto otyłość zwiększa ryzyko rozwoju wielu nowotworów m.in. raka jelita grubego czy raka piersi. Wiąże się również z zaburzeniami płodności, depresją, zespołem bezdechu sennego czy rozwojem przedwczesnej niepełnosprawności (Rycina 1).

Ryc. 1. Powikłania zdrowotne choroby otyłościowej.



Współwystępowanie otyłości i stanu przedcukrzycowego

Opisanie związku choroby otyłościowej z zaburzeniami metabolizmu węglowodanów było przedmiotem wielu badań epidemiologicznych. Ich wyniki pokazują, iż pomimo różnic w danych statystycznych dotyczących częstości diagnozowania prediabetes wśród pacjentów chorujących na otyłość, to niewątpliwie nadmierna masa ciała, a w szczególności nadmierna kumulacja tkanki tłuszczowej trzewnej jest ściśle powiązana z upośledzeniem homeostazy metabolizmu glukozy. W prospektywnym badaniu prowadzonym przez Colditz'a i wsp. na populacji kobiet w wieku 30-55 lat (n=114 281) dowiedziono, że ryzyko rozwoju T2DM wzrasta proporcjonalnie do wskaźnika BMI, a osoby chorujące na otyłość z BMI > 35kg/m² w porównaniu do kobiet z prawidłową masą ciała mają zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 aż 90-krotnie! Ryzyko zaburzeń metabolizmu węglowodanów koreluje również z innymi wskaźnikami antropometrycznymi: obwodem talii, wskaź-

nikiem talia biodro (WHR; *waist to hip ratio*), obwodem szyi, czy zawartością tkanki tłuszczowej wisceralnej.

Istnienie silnej zależności pomiędzy nadmierną masą ciała a stanem przedcukrzycowym wynika ze wspólnych i wzajemnie oddziałujących na siebie szlaków patomechanizmu tych dwóch jednostek chorobowych. Przewlekłe trwający dodatni bilans energetyczny prowadzi do nadmiernej kumulacji tkanki tłuszczowej poprzez zjawisko hipertrofii (wzrostu rozmiarów adipocytów) oraz hiperplazji (tworzenia preadipocytów z mezenchymalnych komórek prekursorowych). W momencie, w którym organizm nie jest już w stanie wytwarzać nowych adipocytów, a zdolności istniejących komórek tkanki tłuszczowej do magazynowania triacylogliceroli (TAG) zostaną przekroczone, organizm poszukuje możliwości odłożenia nadmiaru tkanki tłuszczowej w innych narządach, w tym mięśniach, wątrobie i trzustce. Opisana lipotoksyczność indukuje nasilenie wątrobowej glukoneogenezy i hamowanie mięśniowej glikolizy oraz jest podstawą hiperglikemii i rozwoju insulinooporności. Jednocześnie w organizmie rośnie pula krążących wolnych kwasów tłuszczowych. Ich metabolity: ceramidy, diacyloglicerol lub koenzym tłuszczowo-acylowy A aktywują kaskadę kinazy serynowo/treoninowej prowadząc do fosforylacji receptora insuliny 1 i 2 (IRS-1 i IRS-2) i w konsekwencji zmniejszenia transdukcji sygnału insulinowego i w efekcie upośledzenia transportu glukozy. Dodatkowo tkanka tłuszczowa wisceralna, jako aktywny organ endokrynnny – uwalnia do krążenia duże ilości cytokin prozapalnych m.in. receptor TNF- α (*tumor necrosis factor receptor*), interleukinę 1 i 6 (IL-1, IL-6), białko chemotaktyczne monocytów-1 (MCP-1; *monocyte chemotactic protein-1*) co prowadzi do przewlekłego subklinicznego stanu zapalnego i w konsekwencji do progresji insulinooporności i upośledzenia funkcji komórek beta trzustki. Ważny szlak molekularny łączący otyłość i stan przedcukrzycowy powiązany jest również z zaburzoną sekrecją adipokina (leptyna, adiponektyna, wisfatyna, ometyna), aktywacją szlaków proaterogennych i promiażdżycowych, czy wpływem ekspresji genów odpowiedzialnych za regulację zegara dobowego (CLOCK; *Circadian Locomotor Output Cycles Kaput*). Wspólnego podłoża otyłości i prediabetes doszukiwać się można również w zaburzeniach składu i aktywności mikrobioty jelitowej czyli tzw. dysbiozie jelitowej. Już w 2006 roku zaobserwowano, że mikrobiota osób chorujących na otyłość w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała cechuje się zmianą stosunku bakterii *Firmicutes* do *Bacterioides* oraz mniejszą różnorodnością. Zaburzenia mikrobioty jelitowej ingerują w regulację gospodarki węglowodanowej m.in. poprzez zaburzenia homeostazy energetycznej (zwiększony pobór energii z pożywienia), wpływ na wydzielanie inkretyn (GLP-1, GIP), aktywację działania lipazy lipoproteinowej oraz indukcję endotoksemii.

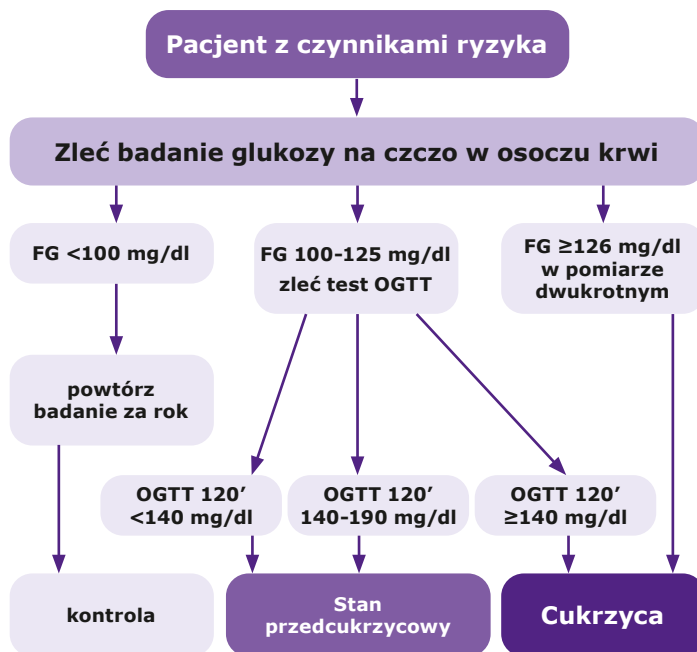
Wskazówki terapeutyczne

Diagnostyka przesiewowa w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej

Ponieważ hiperglikemia początkowo nie daje swoistych objawów, jednym z najważniejszych elementów postępowania terapeutycznego w przypadku pacjentów z nadmierną masą ciała (BMI ≥ 25 kg/m² i/lub obwodem w talii >80 cm

dla kobiet i >94 cm dla mężczyzn) jest wczesna diagnostyka przesiewowa w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Algorytm jej przeprowadzania zgodny z rekomendacjami Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego zaprezentowano poniżej (Rycina 2).

Ryc. 2. Algorytm badania przesiewowego w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej



Obecnie rośnie ilość pacjentów chorujących na otyłość o fenotypie MONW (*metabolically obesity normal weight*), a więc pacjentów posiadających prawidłowy wskaźnik BMI, ale rozwijających zaburzenia metaboliczne (w tym insulinooporność) na podłożu nadmiernej masy tkanki tłuszczowej wisceralnej. Wobec tego, pamiętać należy, by diagnostyką przesiewową obejmować również pacjentów o pozornie prawidłowej masie ciała, ale z cechami „ukrytej” otyłości brzusznej oraz rozpoczynającymi się zaburzeniami metabolicznymi. Wykrycie zaburzenia gospodarki węglowodanowej na wczesnym etapie – a więc w stanie przedcukrzycowym stwarza możliwość podjęcia szybkich działań terapeutycznych i zapobiegnięcia rozwojowi cukrzycy u pacjenta.

Pomocna w szacowaniu narażenia pacjenta na ryzyko rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej może być również skala FINDRISK zawierająca 8 pytań o czynniki takie jak: wiek, wskaźnik BMI, obwód talii, podejmowaną aktywność fizyczną, poziom spożycia owoców i warzyw, występowanie nadciśnienia tętniczego czy rodzinne występowanie T2DM.

Postępowanie behawioralne, farmakologiczne i chirurgiczne.

Leczenie otyłości stanowi kluczowy element prewencji stanu przedcukrzycowego, a w przypadku jego wystąpie-

nia korzystnie wpływa na jego terapię. Dlatego podstawę leczenia choroby otyłościowej (podobnie jak i stanu przedcukrzycowego) stanowi interwencja behawioralna oparta na zmianie nawyków żywieniowych oraz wdrożeniu aktywności fizycznej. Ich celem jest uzyskanie 7% spadku wyjściowej masy ciała, a długofalowo uzyskanie i utrzymanie należytej wagi. W celu uzyskania trwałej redukcji masy ciała zaleca się zastosowanie diety o indywidualnie ustalonym deficycie energetycznym i rozkładzie makroskładników (Tabela 1). Mimo, iż u niektórych chorych korzyści może przynieść czasowe zastosowanie diety niskowęglowodanowej, nie zauważa się przewagi tej formy diety nad rekomendowaną, racjonalną dietą redukcyjną. Znaczną trudnością w ustaleniu początkowych założeń diety redukcyjnej może być fakt, iż pacjenci chorujący na otyłość zwykle posiadają bogatą historię podejmowanych, często drastycznych diet, co jak pokazują badania wpływa na obniżenie tempa przemian energetycznych i indukuje tzw. adaptację metaboliczną do redukcji masy ciała. Dlatego tak ważne jest, aby edukować pacjenta w zakresie zagrożeń związanych ze stosowaniem zbyt restrykcyjnych oraz alternatywnych diet oraz motywować do podejmowania długotrwałych zmian w sposobie odżywiania. Skuteczna bowiem jest tylko taka dieta, którą pacjent jest w stanie zaakceptować, zastosować i przestrzegać z poczuciem samoskuteczności.

W celu poprawy wykładników metabolicznych warto zachęcać pacjentów do wdrożenia aktywności fizycznej. Zaleca się przynajmniej 50-150 min/tydzień aktywności areobowej o umiarkowanej intensywności, najlepiej w połączeniu z treningiem oporowym, który zapobiega utracie beztłuszczowej masy ciała. Popularne w ostatnim czasie są również treningi interwałowe o wysokiej intensywności. W ich przypadku, przed wdrożeniem tej formy ruchu należy przeprowadzić u pacjenta ocenę ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych oraz rekomendować wykonywanie ćwiczeń przy asekuracji trenera/fizjoterapeuty. Wybór optymalnej dla pacjentów z chorobą otyłościową formy aktywności fizycznej jest częstym przedmiotem dyskusji. Jednak jak pokazują badania, nie da się jednoznacznie wskazać, który trening doprowadzi do najefektywniejszego deficytu kalorycznego a więc do największej i najszybszej redukcji tkanki tłuszczowej. Racjonalnym zaleceniem będzie więc polecenie pacjentowi tej formy aktywności, którą preferuje, którą jest w stanie wykonywać poprawnie oraz którą może i chce podejmować regularnie. Dodatkowo, warto podkreślać znaczenie aktywności spontanicznej, czyli związanej z codziennym funkcjonowaniem pacjenta jak np. rezygnacja z korzystania z windy na rzecz schodów, wykonywanie czynności w pozycji stojącej zamiast siedzącej, rezygnacja z transportu samochodowego na rzecz pieszego.

Tabela 1. Metodyka planowania diety u osób z otyłością i stanem przedcukrzycowym.

Metodyka planowania diety u osób z otyłością i stanem przedcukrzycowym

KROK 1	Ustalenie indywidualnej wartości energetycznej diety redukcyjnej 1. Ustal tempo podstawowej przemiany materii na podstawie wzoru Mifflina: $K: PPM = (10 \times \text{masa ciała [kg]}) + (6,25 \times \text{wzrost [cm]}) - (5 \times \text{wiek}) - 161$ $M: PPM = (10 \times \text{masa ciała [kg]}) + (6,25 \times \text{wzrost [cm]}) - (5 \times \text{wiek}) + 5$ 2. Ustal tempo całkowitego zapotrzebowania energetycznego mnożąc PPM przez współczynnik aktywności fizycznej PAL
	Poziomy aktywności fizycznej PAL (FAO/WHO/UNU, 2004)
	1.2-1.3 Siedzący tryb życia, brak aktywności fizycznej
	1.4-1.5 Niewielka dodatkowa aktywność fizyczna
	1.6-1.7 Umiarkowana, regularna aktywność fizyczna
	1.8-1.9 Regularna, intensywna aktywność fizyczna
KROK 2	2.0-2.4 Sportowcy / ciężka praca fizyczna
	3. Ustal wartość deficytu kalorycznego: maksymalnie 15-30% CPM lub 500-700 kcal/dobę /w zależności od ustalonego celu i tempa redukcji masy ciała, PPM, możliwości pacjenta, historii dietetycznej, współistniejących chorób/
	<i>Uwaga! Pamiętaj, że precyzyjne ustalenie wartości kalorycznej diety na podstawie wzorów empirycznych może być obciążone ryzykiem przeszacowania.</i>
	Ustalenie udziału makroskładników w diecie
KROK 3	1. Białko: - 15-20% zapotrzebowania energetycznego - Pełnowartościowe - Roślinne:Zwierzęce = 50:50
	2. Tłuszcze: - 25-35% zapotrzebowania energetycznego
	3. Węglowodany: - 45-60% zapotrzebowania energetycznego (nie mniej niż 130g/d), - Niski indeks (ładunek) glikemiczny, - Błonnik pokarmowy – 25-50g/d (pektyny, B-glukany) - Skrobia oporna
	4. Suplementacja witamin i składników mineralnych – zalecenia jak dla populacji ogólnej
	Pracuj nad zmianą nawyków żywieniowych – w szczególności: nad unikaniem podjadania między posiłkami, zmniejszeniem porcji posiłków, zwiększeniem wartości odżywczej posiłków, regularnością schematu godzinowego posiłków.

W sytuacji, w której pomimo zastosowania leczenia behawioralnego u pacjenta nie udaje się osiągnąć redukcji masy ciała oraz u osób z wyjściowym wskaźnikiem BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ lub BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ i chorobą współistniejącą rozważyć należy terapię farmakologiczną. Obecnie w Pol-

sce w leczeniu otyłości dostępne są trzy leki: analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu - liraglutyd (lek 1 wyboru w T2DM i stanie przedcukrzycowym),

chlorowodurek naltreksonu/bupropionu oraz inhibitor lipaz – orlistat. Dowiedziono, że zarówno liraglutyd jak i orlistat skutecznie opóźniają rozwój T2DM u osób ze stanem przedcukrzycowym. Dodatkowo, w przypadku osób z pre-diabetes należących do grupy szczególnie wysokiego ryzyka rozwoju T2DM – u osób z BMI ≥ 35 kg/m², u kobiet po przebytej cukrzycy ciążowej, oraz w grupie wiekowej <60 roku życia równocześnie z inicjacją terapii behawioralnej należy włączyć leczenie metforminą. Metformina to substancja lecznicza o ugruntowanej pozycji, której mechanizm działania hipoglikemicznego obejmuje zwiększenie obwodowego wychwytu glukozy i zmniejszenie jej endogennej produkcji. Ponadto poprzez supresję sekrecji insuliny i hamowanie syntezy wolnych kwasów tłuszczowych metformina pozytywnie wpływa na insulinowrażliwość. Wielokierunkowy mechanizm działania metforminy w korzystny sposób wpływa również na modyfikację ryzyka sercowo-naczyniowego.

U pacjentów ze wskaźnikiem BMI >40 kg/m² lub BMI 35-40 kg/m² i chorobami współistniejącymi rozważyć należy leczenie chirurgiczne.

Podsumowanie

Upowszechnienie wiedzy o częstym współwystępowaniu otyłości i stanu przedcukrzycowego, wcześniej podjęta diagnostyka przesiewowa oraz zaangażowanie lekarza i zespołu terapeutycznego w leczenie choroby otyłościowej może odmienić los niejednego pacjenta. Dlatego tak istotne jest zintegrowanie środowiska medycznego do wspólnych działań w zakresie rozpoznawania oraz terapii otyłości i tym samym prewencji zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

Bibliografia

1. WHO. Fact sheet, Obesity. Available from: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
2. Weker H, Barańska M, Riahi A. i wsp. Nutrition of infants and young children i Poland – PITNUTS. Dev Period Med. 2017; 21(1):13-28
3. Stalmach M. Polskie badania populacyjne u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych: COSI – Childhood Obesity Surveillance Initiative – 8-latki w badaniu WHO. Konferencja „Czy to już epidemia otyłości w Polsce? Dynamika nadwagi i otyłości w cyklu życia – wyniki polskich badań populacyjnych u dzieci, młodzieży i młodych dorosłych”, Instytut Matki i Dziecka i Instytut Kardiologii im. Prymasa Tysiąclecia Stefana Kardynała Wyszyńskiego, Warszawa; 2018
4. Badanie opinii zrealizowane w ramach kampanii „Porozmawiajmy szczerze o otyłości” w dn. 17-21.02.2021 przez agencję badawczą SW Research na grupie 1070 Polaków
5. OECD (2019), The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention, OECD Health Policy Studies, OECD Publishing, Paris, <https://doi.org/10.1787/67450d67-en>
6. Schelbert KB. Comorbidities of obesity. Prim Care. 2009 Jun; 36(2):271-85
7. Lindstrom J, Tuomilehto J. The diabetes risk score: a practical tool to predict type 2 diabetes risk. Diabetes Care. 2003; 26:725-31
8. Heikes KE, Eddy DM, Arondekar B, Schlessinger L. Diabetes Risk Calculator: a simple tool for detecting undiagnosed diabetes and pre-diabetes. Diabetes Care. 2008 May; 31(5):1040-5
9. Colditz GA, Willett WC, Rotnitzky A, Manson JE. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. Ann Intern Med. 1995 Apr 1; 122(7):481-6
10. Sánchez M, Sánchez E, Bermúdez-López M, Torres G, Farràs-Sallés C, Pamplona R, Castro-Boqué E, Valdivielso JM, Purroy F, Martínez-Alonso M, Godoy P, Mauricio D, Fernández E, Hernández M, Rius F, Lecube A, On Behalf of the ILERVAS Project Collaborators. Clinical Usefulness of Anthropometric Indices to Predict the Presence of Prediabetes. Data from the ILERVAS Cohort. Nutrients. 2021; 13(3):1002
11. Chadt A, Scherneck S, Joost HG, et al. Molecular links between Obesity and Diabetes: "Diabesity". [Updated 2018 Jan 23]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279051/>
12. Kelly T, Unwin D, Finucane F. Low-Carbohydrate Diets in the Management of Obesity and Type 2 Diabetes: A Review for Clinicians Using the Approach in Practise. Int J Environ Res Public Health. 2020 Apr; 17(7):2557
13. 2021 Guidelines on the management of patients with diabetes. Clinical Diabetology 2021; 10(1)
14. Fothergill E, Guo J, Howard L, Kerns JC, Knuth ND, Brychta R, Chen KY, Skarulis MC, Walter M, Walter PJ, Hall KD. Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition. Obesity (Silver Spring). 2016 Aug; 24(8):1612-9