MUDr. Klára Owen, Ph.D.

MODERNÍ TERAPIE OBEZITY

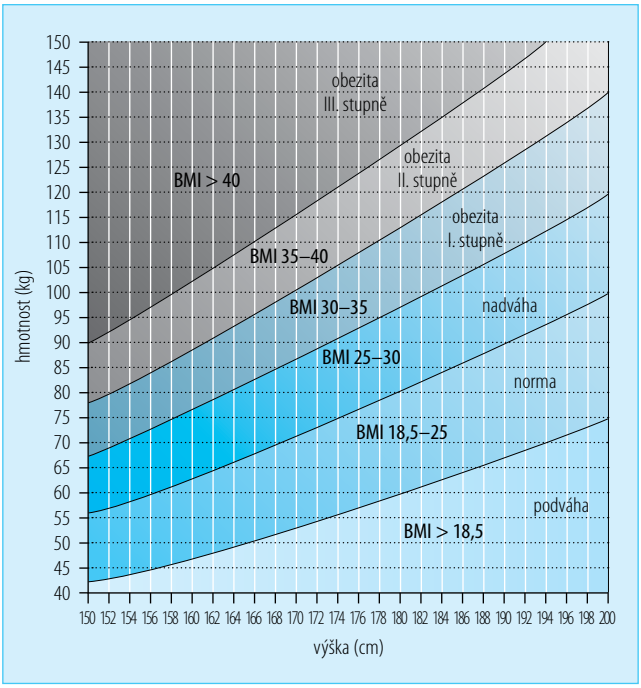
maxdorf jessenius

2 REPETITORIUM

2.1 DEFINICE

Obezita je definována jako zmnožení tukové tkáně nad normu. Tato norma je dána pro každého jedince jeho pohlavím, věkem a rasou. Pro potřeby běžné klinické praxe by však exaktní stanovování množství tukové tkáně bylo neuskutečnitelné. Proto byl na velkých epidemiologických studiích validizován index tělesné hmotnosti, body mass index (BMI):

$$\text{BMI} = \text{hmotnost (kg)} / \text{výška (m)}^2$$



Obr. 2.1 Orientační pásma tělesné hmotnosti

3.3 ZVÝŠENÝ INTRAABDOMINÁLNÍ TLAK

Kromě již rozpoznaných metabolických komplikací obezity plynoucích ze zvýšeného ukládání tuku, včetně ektopického, se ale také ukazuje, že svou roli v patogenezi některých chorobných stavů často se u obezity vyskytujících hraje zvýšení intraabdominálního tlaku. Toto zvýšení je nejvíce patrné u superobézních s BMI > 50 kg/m^2, ale má svůj význam u všech stupňů obezity [8].

Data ze zvířecích studií a pozorování bariatrických chirurgů napovídají, že zvýšený intraabdominální tlak způsobuje venostázu dolních končetin, rozvoj varikózního komplexu včetně bércových vředů a kožních afekcí, zvyšuje pravděpodobnost a zhoršuje průběh tromboflebitid a hluboké žilní trombózy, vede k rozvoji refluxní choroby jícnu, hiátových hernií a jiných břišních kýl, a může hrát roli v rozvoji hypertenze, fokální glomerulosklerózy a nefrotického syndromu [9].

3.4 PROGNÓZA, ZKRÁCENÍ DÉLKY ŽIVOTA

Asi tedy nepřekvapí, že obezita má zásadní negativní vliv nejen na očekávanou délku života, ale hlavně na jeho kvalitu:

- prostá nekomplikovaná *obezita 1. stupně* zkracuje život o cca 3 roky [10]
- *těžká obezita* (BMI více než 40 kg/m^2) pak o cca 10 let, což je ekvivalent celoživotního kouření [11]
- pokud se rozvinou *komplikace obezity*, pak je životní prognóza limitovaná dobou trvání a závažností těchto komplikací. Kombinace nadváhy nebo mírné obezity, kouření, zvýšeného krevního tlaku a jakékoliv poruchy glukózové tolerance (zvýšená glykemie nalačno, porušená glukózová tolerance nebo rozvinutý DM2) zkrátí život muže o téměř 5 let, ženy o 4 roky [12, 13]

Úspěšná léčba, tedy dosažení trvalého, alespoň částečného hmotnostního úbytku, naopak kvalitu života i délku prodlužuje a zabraňuje nebo oddaluje rozvoj komplikací.

4 VYŠETŘENÍ A DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

4.1 VÁŽENÍ, MĚŘENÍ

Obezita je měřena podle BMI, i když například jedinci s významným podílem svalové hmoty mohou být takto označeni jako obézní i přesto, že jejich množství tělesného tuku je naprosto normální (Arnold Schwarzenegger na vrcholu své kariéry měl BMI 34 kg/m^2). Nejen kvůli tomuto omezení, v běžné klinické praxi spíše vzácnému, se používá také obvod pasu, který velmi těsně koreluje s metabolickým a kardiovaskulárním rizikem pacienta. Rizikové hodnoty uvádí tabulka 4.1.

Vysoce rizikové hodnoty jsou také podle ATPIII (Adult Treatment Panel III) součástí definice metabolického syndromu [14] a vyžadují urgentní terapeutický zásah.

Díky stále se zvyšující dostupnosti analyzátorů tělesného složení je také možné definovat obezitu na základě procentuálního zastoupení tělesného tuku – pro muže více než 25 % již znamená obezitu, nadváha je v pásmu 21–25 %, pro ženy více než 33 % znamená obezitu, nadváha je pak v pásmu 31–33 % tělesného tuku.

Další možnosti hodnocení tělesného složení pracují s antropometrickými hodnotami – nejjednodušší a v klinické praxi obezitologa stále používané je měření čtyř podkožních řas – subskapulární, nad tricepsem, nad bicepsem a suprailiakální,

Tabulka 4.1 Rizikový obvod pasu

Riziko	Muži	Ženy
zvýšené	**94 cm**	**80 cm**
vysoké	**102 cm**	**88 cm**

jejichž součet vzájemně velmi dobře koreluje právě s kvalitním měřením tělesného složení pomocí bioimpedance.

4.2 DIFERENCIÁLNÍ DIAGNÓZA

Sekundární obezita jako důsledek jiného onemocnění je velmi vzácná. Je vhodné vyšetřit screeningově hladinu TSH, i když v praxi obezitologa se skoro se stejnou frekvencí setkávám se sníženým TSH i zvýšeným TSH, v naprosté většině případů ale stále ve fázi subklinické hypotyreózy nebo hypertyreózy. Vyšetřování periferních hormonů (free T4) je vhodné až při zachycení patologického TSH. Trijodthyronin (T3) standardně nevyšetřujeme, jeho hladiny jsou často ovlivněny aktuálním nutričním stavem (T3 se snižuje v reakci na snížení energetického příjmu).

Další hormonální vyšetření na přítomnost např. Cushingova syndromu jsou vhodná pouze při jiných typických příznacích tohoto onemocnění – zvýšená tvorba modřin, fialové strie, výrazná abdominální obezita, svalová atrofie, atrofie kůže, buvolí hrb apod.

Vyšetření genetické k vyloučení monogenních příčin obezity je indikováno v případě dětské rezistentní obezity, kdy intenzivní terapeutické úsilí ošetřujícího lékaře i rodiny nevede k žádoucím úspěchům.

Všeobecně je však nutno říci, že sekundární příčiny obezity se často přeceňují, zatímco hledání chyby v sobě samém je pro pacienta až na posledním místě.

U pacientů ale také řešíme úroveň spontánní fyzické aktivity. Sama o sobě nepovede k hubnutí, ale u pacientů, kteří dokázali zhubnout, zvýšená úroveň spontánní aktivity umožňuje váhovou redukci udržet. Doporučujeme výměnu cesty do zaměstnání autem za hromadnou dopravu, nebo dokonce chůzi či jízdu na kole; vystoupení z prostředku hromadné dopravy o stanici či dvě dříve; striktní vyhýbání se výtahům a eskalátorům apod.

Dlouhodobě je nutné zátěž postupně zvyšovat, jak se zlepšuje kardiovaskulární výkonnost a postupuje hubnutí. Je nutné nepodlehnout častému nátlaku pacientů ve formě: „Nechte mě nejdřív trochu zhubnout a já pak začnu něco dělat." Obezita je v dnešních podmínkách z větší části způsobena právě nedostatečným výdejem a jenom z menší části nadměrným příjmem. Bylo by tedy nelogické se snažit o ovlivnění obezity zlepšením stravování bez zlepšení fyzické aktivity – je ovšem nutné vzít v úvahu aktuální kondici pacienta a přidružená onemocnění.

Bylo publikováno množství studií demonstrujících účinek cvičení, iniciovaného současně nebo krátce po zahájení dietního režimu, na statisticky významně vyšší váhovou redukci a příznivé ovlivnění kardiometabolických rizikových faktorů [15]. Také bylo prokázáno, že pravidelná fyzická aktivita v mládí, hlavně u dívek, má příznivé účinky na udržení hmotnosti a snížení kardiovaskulárního rizika dlouho poté, co byl pravidelný pohyb přerušen [16]. Jiná studie ukazuje, že nikdy není pozdě – Rejeski et al. dokázali, že i u starší populace (> 65 let) s nadváhou nebo obezitou a již manifestním kardiovaskulárním onemocněním je možné dosáhnout zvýšení pohyblivosti a pocitu zdraví díky komunitnímu programu zaměřenému na hubnutí a fyzickou aktivitu [17].

Nejfyziologičtějším a zároveň nejbezpečnějším pohybem pro obézní jedince se zdá být chůze. Bazální metabolismus obézních je v klidu o cca 20 % nižší na kilogram hmotnosti než u štíhlých (tuková tkáň má nižší energetické nároky než netuková), ale v pohybu je energetický výdej cca o 10 % vyšší u obézních než u štíhlých. I když mechanika chůze obézních je jiná než u štíhlých (hlavně kratší a širší kroky, větší část

chůze je strávena na obou nohách apod.), chůze je stále jedna z nejdostupnějších a nejlepších zátěží, praktikovatelná téměř kdekoliv s minimálními vstupními náklady.

6.3 PSYCHOLOGICKÁ PODPORA

Stav psychiky hraje velmi důležitou roli při vzniku a udržení obezity. Často je obezita výsledkem přejídání při řešení emocionální nepohody v přelomových životních situacích, jako je ztráta někoho blízkého, ztráta zaměstnání nebo rozchod partnerů. Frustrace z neřešitelnosti, někdy jen zdánlivé, určité životní situace také může stimulovat tzv. náhradní uspokojování buď zvýšeným množstvím jídla, nebo preferencí sladkého (endorfiny z čokolády) nebo tučného. V kombinaci s velmi častým subdepresivním laděním obézních nebo již rozvinutou depresivitou, která dále omezuje fyzickou aktivitu pacientů, nepřekvapí, že dlouhodobá náročná životní období v naprosté většině vedou k přírůstku váhy, na rozdíl od všeobecně očekávaného hubnutí. Snahy o snížení váhy mohou paradoxně akcentovat depresivitu, úspěšné hubnutí také často odmaskovává dlouhodobé partnerské problémy, nejčastěji v podobě nejistoty partnera při úspěšné redukci nadváhy partnerky. Taková žena se často dostává do komplikované situace, kdy snaha o zlepšení zdraví, zvýšení sebedůvěry a sebehodnocení se setkává s aktivním odporem muže.

Pokud pomáháme našim pacientům v procesu hubnutí, je proto důležité si širší souvislosti uvědomovat, aktivně pátrat po známkách depresivity, například pomocí modifikovaného dotazníku BDI (Beck Depression Inventory), a neváhat pacientovi doporučit profesionální psychologickou podporu, antidepresiva či kombinaci obého.

Pramlintid

Pramlintid je syntetická verze amylinu a je schválený k terapii diabetu. U diabetiků 1. i 2. typu vede k různě velké váhové redukci, zlepšuje kompenzaci diabetu, není však schválen jako antiobezitikum [30].

Léčba založená na inkretinech

Inkretiny, reprezentované především glukagon-like peptidem 1 (GLP-1) a glukózo-dependentním inzulinotropním polypeptidem (GIP), jsou peptidy tvořené ve střevě, které se fyziologicky podílejí na regulaci rovnováhy mezi sekrecí inzulinu a glukagonu v reakci na intestinální absorpci glukózy, a to zvýšením sekrece inzulinu a potlačením sekrece glukagonu. Tento mechanismus je u DM2 porušen, což vedlo k vývoji látek tuto aktivitu obnovujících, a to buď cestou inkretinových mimetik – analog GLP-1, jako je derivát přirozeně se vyskytujícího exendinu – exenatidu, nebo rekombinantní technologií modifikovaného lidského GLP-1, liraglutidu. Druhou cestou je zabránění rozpadu nativního GLP-1 inhibicí dipeptidylpeptidázy 4, enzymu, který GLP-1 inaktivuje, pomocí DPP-4 inhibitorů.

Léčba založená na inkretinech má množství výhod v porovnání se stávající, běžně v praxi používanou PAD léčbou [31]:

- sekrece inzulinu je stimulována a sekrece glukagonu inhibována jen v prostředí hyperglykemie, očekáváme tedy významné snížení rizika hypoglykemie a naopak významné snížení glykemie v postprandiálním stavu
- GLP-1 je potentním stimulátorem pocitu sytosti a dosažení vysokých fyziologických nebo suprafyziologických hladin v oběhu vede k sníženému příjmu potravy a prodlouženému pocitu sytosti, ať už z důvodu zpomalené evakuace žaludku nebo centrálním mechanismem. Léčba farmaky založenými na inkretinech by tedy měla být váhově neutrální, nebo vést ke snižování hmotnosti
- existují první důkazy o efektu inkretinových terapeutik na zachování fyziologické funkce B-buněk a redukci apoptózy, stejně jako je tomu u nativního GLP-1 [32]

Tabulka 7.3 Výsledky studie LEAD 2

Skupina metformin +	Dokončilo pacientů (n)	Δ HbA1c (%)	P vs. glimepirid	Δm (kg)	P vs. glimepirid	Nauzea (%)
liraglutid 0,6 mg	86	−0,7	NS	−1,8	<0,0001	11
liraglutid 1,2 mg	82	−1,0	NS	−2,6	<0,0001	16
liraglutid 1,8 mg	79	−1,0	NS	−2,8	<0,0001	19
glimepirid 4 mg	86	−1,0		+1,0		3
placebo	61	+0,1		−1,5		4

m – hmotnost

Kromě pozitivního efektu na hmotnost měl také liraglutid příznivé účinky na krevní tlak, hladiny krevních lipidů a frekvenci hypoglykemií [40].

Dapagliflozin

Dapagliflozin je první zástupce nové třídy perorálních antidiabetik, blokujících zpětné vychytávání glukózy v proximálním tubulu ledviny inhibicí kontransportu sodíku a glukózy SGLT-2 transportním systémem. Tato inhibice je vysoce specifická a reverzibilní, a při užívání 1× denně vede ke snížení glykovaného hemoglobinu srovnatelnému s ostatními PAD (0,54–0,89 %), snížení hmotnosti o 2–5 kg v závislosti na typu studie a souběžné medikaci, a snížení krevního tlaku – systolického o 2–5 mmHg, diastolického o 1,5–3 mmHg. Nežádoucím účinkem častějším než v placebem kontrolované skupině byla zvýšená incidence močových a genitálních infekcí (2–13 % vs. 0–8 %). Dapagliflozin díky mechanismu svého účinku vede k určitému stupni osmotické diurézy a zmenšení cirkulujícího objemu a zbývá tedy objasnit, jestli snížení hmotnosti není vysvětlitelné pouze tímto efektem [41].

Tabulka 7.4 Efekt liraglutidu jako antiobezitika

Skupina	N	Δm (kg)	P vs. placebo/orlistat	Δm (> 5 (%)
liraglutid 1,2 mg	90	–4,8	0,003	
liraglutid 1,8 mg	92	–5,5	<0,0001	
liraglutid 2,4 mg	95	–6,3	<0,0001	
liraglutid 3,0 mg	93	–7,2	< 0,0001	76 %
orlistat 3×120 mg	95	–4,4		44 %
placebo	98	–4,1		30 %

m – hmotnost

Váhově neutrální antidiabetika

DPP-4 inhibitory (gliptiny)

Inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) mají v porovnání se všemi analogy GLP-1 výhodu perorální účinnosti a dlouhé době působení, což umožňuje podávání vesměs jednou denně. Účinnost gliptinů byla prokázána mnohými non-inferioritními studiemi s metforminem i deriváty SU. Na druhou stranu mechanismus účinku všech DPP-4 inhibitorů umožňuje dosažení pouze vysokých fyziologických hladin cirkulujícího GLP-1; nedochází tedy k zásadnímu ovlivnění pocitu sytosti (částečně také proto, že gliptiny nepřestupují přes hematoencefalickou bariéru) a nedochází ani ke zpomalení evakuace žaludku [42]. Dá se tedy říct, že od DPP-4 inhibitorů všeobecně můžeme spíše očekávat váhovou neutralitu než pokles hmotnosti a že tato vlastnost bude společná všem zástupcům této třídy.

Sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin

První sitagliptinové studie [43] byly koncipovány jako non-inferioritní k metforminu, s 1050 pacienty rozdělenými 1:1 do skupiny léčené sitagliptinem 100 mg, nebo metforminem 2× 1000 mg denně titrovaným od 500–2000 mg během pěti týdnů. Studie potvrdila váhovou neutralitu sitagliptinu, což se při porovnání s metforminem jeví jako určitá nevýhoda, ovšem vyvážená lepší tolerancí z pohledu GIT vedlejších

příznaků (rozdíl v incidenci průjmů $p < 0,001$, v incidenci nauzey $p = 0,032$) ve prospěch sitagliptinu.

Metaanalýza účinků inkretinových terapeutik z pohledu efektu na hmotnost, zahrnující 13 studií [44], ukázala malý nárůst hmotnosti v rozsahu +0,5 kg (95% CI 0,3–0,7 kg) v porovnání s placebem.

Účinky kombinace sitagliptinu a metforminu byly nejlépe demonstrovány v non-inferioritní Nauckově studii [45], kde komparátorem bylo přidání glipizidu při nedostatečné kompenzaci monoterapií metforminem. Studie zahrnovala 1172 pacientů užívajících minimálně 1500 mg metforminu denně, randomizovaných do dvou skupin, přidávající buď sitagliptin 100 mg denně (n = 588) nebo glipizid do dávky max. 20 mg denně (n = 584) po dobu 52 týdnů. Sitagliptin prokázal stejnou účinnost na snížení HbA_{1C} jako glipizid, a současně umožnil mírnou váhovou redukci v porovnání s mírným přírůstkem po glipizidu.

Vildagliptin, stejně jako saxagliptin, je substrátem pro DPP-4 a inhibuje tento cílový enzym s vysokou afinitou.

Velký počet iniciálních studií v trvání typicky 24 týdnů prokázalo stejně jako u sitagliptinu váhovou neutralitu, případně tendenci k váhovému úbytku. Například Dejager [46] dokumentoval u 632 pacientů rozdělených do čtyř skupin (1. vildagliptin 2× 50 mg denně, 2. vildagliptin 3× 50 mg, 3. vildagliptin 1× 100 mg denně a 4. placebo) pokles hmotnosti v rozsahu 0,3–1,8 kg v nejvyšší aktivní skupině, kde ovšem dávka vildagliptinu překračovala dávku schválenou ke klinické terapii.

Saxagliptin bude první DPP-4 s dokumentovaným ovlivněním kardiovaskulárního rizika [47], jeho efekt na hmotnost je podle očekávání neutrální [48].

Antidiabetika nepříznivě ovlivňující hmotnost

Deriváty sulfonylurey a glinidy

Deriváty sulfonylurey jsou levné a na trhu dostupné již velmi dlouhou dobu, a proto jsou často lékem druhé volby po selhání metforminu. Jejich střednědobá a dlouhodobá účinnost a bezpečnost však nedosahují parametrů gliptinů, GLP-1 agonistů nebo ostatních léků, které nemají samy o sobě potenciál

REJSTŘÍK

A

ACE inhibitor *43*
adipocyty tukové tkáně *13*
amfetamin *30*
antiobezitika *29*
asociační studie *15*

B

BDI (Beck Depression Inventory) *28*
bércové vředy *19*
biliopankreatická diverze *52*
bioimpedance *21*
body mass index *10*, *20*
bolest, mírnění *18*
bupropion *30*

C

Cushingův syndrom *21*

D

dapagliflozin *37*
depresivita *28*
deriváty sulfonylurey *39*
dexfenfluramin *30*
diabetes mellitus 2. typu *18*, *31*
dieta podle krevních skupin *24*
dietní intervence *24*
diuretikum *43*
dokosahexaenová kyselina *44*
doplňky stravy *25*
DPP-4 inhibitory *38*
dyslipidemie *18*

E

eikosapentaenová kyselina *44*
elsinorské prášky *30*
estery omega-3-mononenasycených mastných kyselin *44*
exenatid *33*, *34*

F

farmakoterapie obezity *29*
– komplikací obezity *31*
– limitace *29*
– nežádoucí účinky *29*
fenfluramin *30*
fenmetrazin *30*
fentermin *30*
fluoxetin *30*
free T4 *21*
FTO gen *16*
fyzická aktivita *25*
– cvičení, sport *26*
– spontánní *25*
– v mládí *27*

G

gastrická bandáž *46*
gastroplikace laparoskopická *48*
genetické vyšetření *21*
gen pro melanokortin 4 *16*
ghrelin *48*
glinidy *39*, *40*
gliptiny *38*
glitazony *40*

glukagon-like peptid 1 *33*, *34*
glukózo-dependentní
inzulinotropní polypeptid *33*
glukózová tolerance *18*
glykemická kontrola *18*

H

hiátové hernie *19*
hypecholesterolemie *43*
hyperlipoproteinemie *43*
hypertenze, léčba *42*
hypertriglyceridemie *43*

Ch

chirurgická léčba *45*
– malabsorpční
výkony *45*, *50*, *52*
– restrikční výkony *45*, *46*
cholesterol *18*

I

inkretiny *33*
intraabdominální tlak *19*
inzulin *40*

J

jojo efekt *18*, *23*

K

katechin *31*
krevní tlak *18*

L

léčebné strategie *17*
liraglutid *33*, *35*

M

malabsorpce lipidů *53*
metabolický syndrom *18*
metamfetamin *30*
metformin *32*
– gastrointestinální účinky *32*
mikronutrienty *53*
minerály *25*

N

nadváha *11*, *22*
– u žen v menopauze *11*
nefrotický syndrom *19*
nosné klouby *22*
nutriční poradce *22*

O

obezita *10*, *11*
– chirurgická
léčba *viz* chirurgická léčba
– chyby lékaře *54*
– definice *10*
– diferenciální
diagnóza *20*, *21*
– epidemiologie *11*
– etiologie *13*
– genetické pozadí *14*
– komplikace *17*, *18*
– kvalita života *19*
– léčba *22*
– očekávaná délka života *19*
– patogeneze *13*
– prevalence *11*
– prevence *17*
– prostá *23*
– rodinné hledisko *17*
– sekundární *21*
– u dětí a mladistvých *11*
– věk rozvoje *13*
– vliv prostředí *16*
– vyšetření *20*
– v ČR *12*
obvod pasu *20*
octreotid *31*
orlistat *30*

P

peptid YY *31*
pioglitazon *41*
plicní onemocnění *18*
podkožní řasy *20*
posilování *26*
pouch *viz* žaludeční pouch
PPAR- *40*
pramlintid *33*
příjem a výdej energie *13*
psychologická podpora *28*
psychosociální onemocnění *18*

R

refluxní choroba jícnu *19*
retence tekutin *41*
rimonabant *30*
Roux-en-Y gastrický bypass *50*

S

saxagliptin *38*
sibutramin *30*
sitagliptin *38*
sleeve gastrektomie *48*
steatóza jater *15*
superobezita *11*
svépomocné kluby *22*
syndrom spánkové apnoe *18*

T

tělesný tuk, procentuální zastoupení *20*
terapeutický nihilismus *54*
thiazolidindiony *40*
topiramát/fentremin *30*
triglyceridy *18*
trijodthyronin *21*
TSH *21*
tubulizace žaludku, laparoskopická *47*
tuková tkáň, redistribuce *41*

U

úsporný genotyp *14*

V

varikózní komplex *19*
vildagliptin *38*
viscerální tuk *14*
vitaminy *25*

Z

zonisamid *31*

Ž

„Žij zdravě“, projekt *13*
žaludeční pouch *50*

9 788073 453015
www.maxdorf.cz