

Terapie obezity – postupy, účinnost a perspektivy

Š. Svačina

III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

Souhrn: Za cíl léčby obezity je obvykle považována redukce hmotnosti. V moderní obezitologii jde však především o prevenci komplikací obezity a zvýšení kvality života obézních. Obezita je tak obtížně léčitelným onemocněním z pohledu trvalé redukce hmotnosti a snáze léčitelným onemocněním z hlediska kvality života. Režimová opatření v léčbě obvykle selhávají, pokud nejsou provázena velmi personálně náročnou psychoterapeutickou a motivační podporou. I bez redukce hmotnosti je účinné dodržování pravidel prevence diabetu. Dlouhodobou efektivitu má i léčba antiobezitiky a bariatrická chirurgie. Aktuálně je však jediným dostupným antiobezitikem orlistat. Nová centrálně působící antiobezitika, která by nahradila již neužívaný sibutramin, budou uvedena na trh až v horizontu několika let. Nadějí je rovněž efekt inkretinových analogů na snížení hmotnosti. Nejpozitivěji prognózu obézních ovlivňuje fyzická aktivita. Perspektivy léčby obezity leží však nepochybně hlavně v oblasti farmakoterapie a nových technologií, např. stimulace žaludku.

Klíčová slova: obezita – kvalita života – prevence diabetu – antiobezitika – inkretinové analogy – bariatrická chirurgie – stimulace žaludku

Management of obesity – options, effectiveness and perspectives

Summary: Weight reduction is an obvious aim of the obesity treatment. However, modern obesitology emphasises prevention of complications associated with obesity and improving the quality of life of obese patients. Consequently, obesity is a difficult to treat disease with respect to permanent weight reduction and easier to treat condition with respect to the quality of life. Life style changes usually fail as a treatment option, unless they are accompanied with personally demanding psychotherapy and motivational support. Compliance with the requirements for diabetes prevention is effective even without weight reduction. Treatment with anti-obesity medication and bariatric surgery are also associated with long-term effectiveness. However, orlistat is the only anti-obesity agent currently available. New anti-obesity medication with central effect that would replace no longer used sibutramin, are expected to reach clinical practice in a few years. The effect of incretin analogues on weight reduction also provides hope. Physical activity has the best effect on obese patients' prognosis. Nonetheless, the future of obesity treatment is mainly associated with pharmacotherapy and new technologies, e.g. gastric stimulation.

Key words: obesity – quality of life – diabetes prevention – anti-obesity agents – incretin analogues – bariatric surgery – gastric stimulation

Úvod

Za cíl léčby obezity je obvykle považována redukce hmotnosti. Ta skutečně snižuje rizika vyplývající z přítomnosti obezity. V moderní obezitologii jde však o více – především o prevenci komplikací obezity a zvýšení kvality života obézních. Obezita je tak obtížně léčitelným onemocněním z pohledu trvalé redukce hmotnosti a snáze léčitelným onemocněním z hlediska kvality života. Režimová opatření v léčbě obvykle selhávají, pokud nejsou provázena velmi personálně náročnou psychoterapeutickou a motivační podporou.

Obezita a nadváha jsou velmi častá onemocnění. V lednu roku 2011 publikovaný výzkum realizovaný již počtvrté v posledních 10 letech z prostředků preventivního fondu VZP [1] ukázal, že z dospělé populace má dnes 34 % nadváhu a 21 % obezitu. Více než 1/2 české populace má tedy vyšší hmot-

nost, než je normální. Za posledních 10 let výskyt obezity a nadváhy stoupal, v posledních 2 letech stagnuje. To však nepochybně především znamená, že obezita zkracuje život. Maximum výskytu obezity je kolem 65 let a dále se výskyt snižuje.

Klinicky nejdůležitější je vztah obezity k metabolickým komplikacím, tedy cukrovce 2. typu, hypertenzi, dyslipidemii a k ateroskleróze. S obezitou souvisí i výskyt nádorových onemocnění, např. nádorů gynekologických a gastrointestinálních, a karcinomu ledvin. Nemoci kloubů a bolesti zad jsou u obézních jen mírně (asi 2krát) častější než u štíhlých. Riziko metabolických onemocnění a nádorů je dokonce 3–4krát vyšší.

Dnešní postupy v léčbě obezity

Významné je, že rizika výrazně mizí, pokud pacient nežije na svém hmot-

nostním maximu a dokáže zhubnout 5–10 % a to udržet. Pacientům neprospívají oscilace hmotnosti, tzv. jojo efekt, kdy se pacient po redukci třeba i opakovaně vrací na původní hmotnost, nebo dokonce nad ni. Určitě nejvýznamnějším opatřením v léčbě obezity je prevence diabetu u obézních [2]. V okamžiku rozvoje prediabetu i diabetu u obézních stoupají výrazně rizika kardiovaskulární. Proto jsou režimová a dietní opatření používána v prevenci diabetu významnější než redukce hmotnosti.

Obezitu léčíme dnes 5 postupy: dietou, fyzickou aktivitou, psychoterapií, pomocí léků a chirurgicky. První 3 postupy vypadají jednoduše, ale jsou málo úspěšné, a pokud jsou úspěšné, jsou personálně náročné. Pacient musí mít motivaci, nejlépe podporu psychologa, trenéra či personálu fit centra. Z personálního hlediska to vyžaduje

podobnou péči jako o vrcholového sportovce. U nás existuje např. síť rekonvalescenčních center TJ Medicína (www.medispo.net) nebo redukční kluby (www.stob.cz).

Dlouhodobá perspektiva léčby v příštích desetiletích je tak zcela jistě především v podávání léků, tzv. antiobezitik, v operační léčbě a nových technologiích. Režimová opatření a psychoterapie budou u těchto postupů pravděpodobně jen doplňkové.

Účinné postupy v léčbě obezity

V léčbě obezity pomocí léků byly zatím úspěšné 4 postupy:

1. podávání léků tlumících chuť k jídlu a
2. podávání blokátorů vstřebávání tuku v trávicím traktu,
3. ovlivnění hormonů trávicího traktu – inkretinů,
4. bariatrická chirurgie.

První princip (centrálně působící léky) zaznamenal řadu neúspěchů. Mnoho let používané léky, jak dexfenflamin (Isolipan), tak sibutramin (např. Meridia, Lindaxa), byly nakonec z trhu staženy pro vedlejší účinky. Zůstává k použití jen fentermin (Adipex), který smí být podáván bez přerušení jen 3 měsíce, a po přerušení léčby se hmotnost obvykle vrací k původní – jojo efekt. Nejde však o zcela slepou cestu – ve vývoji je celá řada léků působících na chuť k jídlu a jeden z nich – lorcaserin [3] – má za sebou již 2leté studie a mohl by být běžně používán již do 2–3 let. Opakovaně byly podány u FDA i žádosti o schválení kombinovaných centrálně působících léků s představou, že se tak sníží vedlejší účinky.

Druhý princip – blokádu vstřebávání tuku z trávicího traktu – využívá orlistat, který je dostupný jak na recept jako Xenical firmy Roche, tak bez receptu jako tzv. OTC v poloviční dávce pod názvem Alli firmy Glaxo Smith Kline. Může být podáván i po několik let bez přerušení a jedinou jeho nevýhodou je, že pacienti, kteří nedokážou držet dietu s omezením tuku, mají po

léku velké průjemy a bolesti břicha. Lék má tak vlastně 2 efekty:

1. omezuje množství přijímané energie (nevstřebává se energeticky bohatý tuk) a
2. podávání léku vychovává pacienta k příjmu diety s nižším obsahem tuku.

Po úpravě diety pak pacient nemá obtíže, a je tak postupně vychováván k adekvátní dietě. Bylo prokázáno, že spontánně klesne k dietě o nižším obsahu energie. Lék je velmi vhodný pro diabetiky, u kterých snižuje glykemie, zlepšuje inzulinovou senzitivitu, a dokonce redukuje dávky antidiabetik a inzulínu (podrobně v [4]). Orlistat podáváme 3krát denně 1 tabletu k jídlu a bylo prokázáno, že 50% dávka v přípravku Alli má 85 % efektu plně dávkovaného Xenicalu [5]. Ve studii Xendos byl orlistat podáván bez přerušení 4 roky a bylo prokázáno, že jeho podání je výraznou prevencí rozvoje diabetu 2. typu (podrobně v [5]). Vysoká bezpečnost orlistatu je dána tím, že se nevstřebává, a neovlivňuje tedy oběhový systém ani centrální nervový systém. Z hlediska lékárníka je prodej Alli proto bez rizik, lékové interakce jsou minimální a k posouzení bezpečnosti stačí jediná otázka – zda pacient není warfarinizován. Warfarinizovaný pacient by orlistat neměl užívat.

Třetí principem užívaným v léčbě obezity je ovlivnění trávicího traktu tzv. inkretinovým principem. Takovými léky na obezitu jsou v současné době nová antidiabetika působící na tzv. inkretinovém principu [6] – tedy napodobující účinek hormonů trávicího traktu inkretinů. Po dnes užívaných antidiabetikách a po inzulínu se výrazně tloustne. Nová skupina tzv. gliptinů (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin) je hmotnostně neutrální. Další léky, tzv. inkretinová emetika, je třeba podávat injekčně. První z nich, exenatid (Byetta), se podává 2krát denně a druhý, liraglutid (Victoza), 1krát denně. Tyto léky nevyvolávají na rozdíl od jiných antidiabetik hypoglykemie

(nebezpečné snížení krevního cukru). Diabetici po nich dobře hubnou.

Oba tyto nové léky byly testovány i u nediabetiků a jsou velmi účinné, bohužel je zatím pojišťovny u obézních bez diabetu nehradí a léčba obézního nediabetika není uvedena ani v SPC. Trend k podávání injekcí v delším intervalu existuje u celé této skupiny léků a činí tuto skupinu léků velmi perspektivní. Brzy budeme podávat další léky vhodné např. pro kombinaci s inzulínem (lixisenatid) či podávané v týdenním a delším intervalu (depotní exenatid podávaný jednou týdně – Budyreon Lilly) či albiglutid. Tyto léky jsou dnes všechny podávány především u diabetiků. Je jen otázkou času, kdy budou podávány běžně i u obézních nediabetiků, protože nevyvolávají hypoglykemie.

Chirurgické bariatrické výkony (**čtvrtý princip**) diferencovaně ovlivňují metabolická onemocnění, nejvíce obezitu a diabetes a nejméně, ale přesto významně, hypertenzi a hypercholesterolemii. Výkony dělíme na restriktivní (bandáž žaludku, plikace žaludku, sleeve gastrectomy), malabsorpční, resp. bypassové (biliopankreatická diverze) a kombinované (několik typů gastrického bypassu – [7]). Po výkonech mizí diabetes 2. typu až v 90 % případů a výrazně se kompenzuje i další složky metabolického syndromu. Tyto efekty bariatrické chirurgie jsou pravděpodobně způsobeny několika mechanismy (podrobně v [7,8]). Může jít o ovlivnění inkretinů dnes známých i hypotetických, ovlivnění vstřebávání žlučových kyselin a pravděpodobně i změny střevní flóry. Bariatrická chirurgie je dnes neúčinnějším postupem v léčbě obezity. Znovu však vznikají diskuze, zda přináší výše uvedené efekty specifické, či zda jde jen o efekt poklesu hmotnosti. To naznačuje probíhající studie s režimovými opatřeními u diabetu – LOOK AHEAD study [9].

Perspektivy léčby obezity

Existuje řada biologických mechanismů, které naznačují, že by mohly být

nalezeny nové postupy v léčbě obezity farmakologické i nefarmakologické. Velmi nadějným postupem je stimulace žaludku [10] realizovaná přístroji podobnými kardiostimulátorům, které detekují a zesilují kontrakce žaludku. Zajímavým postupem je i podání bobtnavých látek, které se v žaludečním kyselém prostředí rozpustí [11], a tak jen dočasně vyvolávají pocit sytosti. Je až humorné, že z USA přichází i metoda odsávání žaludku gastrostomií. Je-li žaludeční obsah odsát gastrostomií, je významné, že nezapáchá, pokud je odsát včas, a redukce hmotnosti je velmi zajímavá [12].

Blíží se užití nových inhibitorů střevních lipáz (cetlistatu). Zcela nutně musí existovat i další biologické principy v léčbě obezity. Nejasné jsou principy řízení akumulace tuku a jeho eliminace u hibernujících zvířat. Nejasný je mechanismus, jakým i malý nádor vede k celotělovému katabolismu, není jasné, proč se mění hmotnost při mozkové stimulaci pro parkinsonismus. Také při výzkumu tzv. PPAR receptorů d se zdálo, že máme v rukou lék, který povede k redukci hmotnosti a ovlivněním svalů nahradí cvičení [13].

Mnoho dalších principů bylo dlouhodobě testováno bez úspěchu, např. léky urychlující energetický výdej, ovlivňující sval či měnící spektrum spalovaných živin. Je ale prakticky jisté, že biologické mechanismy navozující redukci hmotnosti existují a že povedou k vývoji nových farmak. I celá řada dalších principů ovlivňujících centrální nervový systém ve farmakoterapii obezity je nadějná. V úvahu připadá např. (podle [14]):

- ovlivnění mozkové kůry a chuti k jídlu,

- regulace chuti k jídlu hypothalamickými neuropeptidy,
- ovlivnění osy střevo-mozek,
- ovlivnění dalších periferních signálů pro mozek, např. ovlivňujících sytost,
- ovlivnění nálady, vnímání odměny a uklidnění jídlem.

Rozhodně však platí, že stejně nadějná je i možnost přímých periferních efektů na tkáň a orgány, zejména ovlivnění trávicího traktu, metabolismu tukové tkáně či přímé ovlivnění genů.

Závěr

Rozhodně dnes platí, že obezita je při správné indikaci léčby dlouhodobě léčitelné onemocnění. Nejčastější chybou je, že se léčba vzdává či vynechává. Zapomíná se, že orlistat je možné podávat dlouhodobě, a pacienti jsou málo odesíláni na bariatrické chirurgické výkony. Lékaři se k problematice obezity při návštěvách pacienta stále málo vrací. Právě opakované připomínání rizik často vede k tomu, že pacient na dlouhodobou léčbu nakonec přistoupí. Rozhodně je obezita takový zdravotní a ekonomický problém, že stimuluje rozsáhlý výzkum nových farmak a technologií, které by mohly konečně přinést širší spektrum léčebných možností jak u obezity, tak u obezity s komorbiditami.

Literatura

1. Lajka J. Výsledky výzkumu obezity v ČR. Projekt VZOP Žij zdravě. STEM/MARK Praha 2011.
2. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton 2008.
3. Smith SROV, Weissman NJ, Anderson CM et al. Behavioral Modification

and Lorcaserin for Overweight and Obesity Management (BLOOM) Study Group. Multicenter, placebo-controlled trial of lorcaserin for weight management. *N Engl J Med* 2010; 363: 245–256.

4. Svačina Š. Obezita diabetes. Praha: Maxdorf 2000.

5. Anderson JW. Orlistat for the management of overweight individuals and obesity: a review of potential for the 60-mg, over-the-counter dosage. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8: 1733–1742.

6. Haluzík M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. Praha: Mladá Fronta 2010.

7. Fried M et al. Metabolická a chirurgická léčba obezity. Praha: Mladá Fronta 2011.

8. Svačina Š et al. Poruchy metabolismu a výživy. Praha: Galén 2010.

9. Unick JL, Beavers D, Jakicic JM et al. Look AHEAD Research Group. Effectiveness of Lifestyle Interventions for Individuals With Severe Obesity and Type 2 Diabetes: Results from the Look AHEAD trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 2152–2157.

10. Sanmiguel CP, Conklin JL, Cunneen SA et al. Gastric electrical stimulation with the TANTALUS System in obese type 2 diabetes patients: effect on weight and glycemic control. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 64–970.

11. Paxman JR, Richardson JC, Dettmar PW et al. Daily ingestion of alginate reduces energy intake in free-living subjects. *Appetite* 2008; 51: 713–719.

12. Philadelphia Business Journal. Startup Aspire inspired by its weight-loss device. Available at: <http://www.bizjournals.com/philadelphia/print-edition/2011/03/25/startup-aspire-inspired-by-its.html>.

13. Haluzík M, Svačina Š. Metabolický syndrom a nukleární receptory. Praha: Grada 2005.

14. Kirkham TC, Steven J. Appetite and Body Weight. Integrative Systems and the Development of Anti-Obesity Drugs. Amsterdam: Elsevier 2007.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

www.vfn.cz

e-mail: stepan.svacina@vfn.cz

Doručeno do redakce: 21. 10. 2011