

MOŽNOSTI NEFARMAKOLOGICKEJ A FARMAKOLOGICKEJ LIEČBY OBEZITY U PACIENTOV S METABOLICKÝM SYNDRÓMOM

Boris Krahulec

II. interná klinika LF UK a FNsP Bratislava, Nemocnica Staré Mesto, Bratislava

Intraabdominálna obezita je dnes základnou črtou metabolického syndrómu a teda aj základným diagnostickým kritériom. Vyjadruje to závažnosť s ňou súvisiaceho rizika vzniku kardiovaskulárnych chorôb. Liečba metabolického syndrómu teda musí byť postavená na snáhach o zníženie telesnej hmotnosti a tým súčasne aj zmenšenia obvodu pásu. Liečba obezity musí byť komplexná a multidisciplinárna. Ciele liečby majú byť individuálne a realistické. Nefarmakologická liečba obezity sa zameriava predovšetkým na zmenu životného štýlu. Zmena životného štýlu znamená zníženie kalorického príjmu potravy a zvýšenie telesnej záťaže. Dôležitá je kognitívno-behaviorálna liečba obezity. Ak tieto postupy nie sú úspešné, možno použiť farmakoterapiu (rimonabant, sibutramin, orlistat). V liečbe extrémnej (morbídnej) obezity je nápomocná prípadne aj chirurgická liečba.

Kľúčové slová: metabolický syndróm, intraabdominálna obezita, komplexná liečba obezity.

NON-PHARMACOLOGICAL AND PHARMACOLOGICAL POSSIBILITIES IN THERAPY OF OBESE PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

Intraabdominal obesity is basal feature of metabolic syndrome and therefore also its basic diagnostic criterion. This condition is significantly associated with traditional risk factors of cardiovascular disease. Therapy of metabolic syndrome must be based on weight loss strategies. Therapy of obesity needs complex and multidisciplinary approach. Therapeutic goals must be individual and realistic. Lifestyle modification is the cornerstone of the treatment of obese patients. Initial recommendations to any obese diabetic patient should include optimisation of the meal plan and enhancement of physical activity. Psychological approach may be helpful with cognitive-behavioral therapy. If we are unsuccessful, pharmacology therapy may be considered (rimonabant, sibutramin, orlistat). If extreme (morbid) obesity is present, there is possible role of bariatric surgery.

Key words: metabolic syndrome, intraabdominal obesity, complex therapy of obesity.

Via pract., 2007, roč. 4 (S4): 10–12

Úvod

V súčasnosti sme svedkami celosvetovej epidémie obezity v dôsledku neustále sa zvyšujúceho energetického príjmu (nadmerná konzumácia vysoko energetických potravín) a znižujúceho sa energetického výdaja, t. j. sedavého spôsobu života (pozorovanie TV, jazda autom, výťahom...) (1). V európskych krajinách prevalencia obezity dosahuje 10–40%. Na Slovensku je obéznych jedincov podľa posledných údajov približne 16% populácie. Podľa nedávno publikovaných výsledkov IDEA štúdie má slovenská populácia vysoký výskyt intraabdominálnej obezity, ktorá je prítomná až u 46,3% pacientov (2). Obezita je chronické ochorenie charakterizované zvýšením zásob telesného tuku, spojené so zvýšenou chorobnosťou a úmrtnosťou, prevažne na kardiovaskulárne choroby. V klinickej praxi sa telesný tuk určuje podľa body mass indexu (index telesnej hmotnosti). Body mass index (BMI) sa vypočíta: nameraná telesná hmotnosť v kg / nameraná telesná výška v m². U dospelých (vek nad 18 rokov) je obezita definovaná BMI ≥ 30 a nadhmotnosť (tiež nazývaná pre-obezita) BMI 25–29,9 (tabuľka 1). Veľa ľudí v kategórii telesnej nadhmotnosti s BMI 25–29,9 sa stane obézny v priebehu života (3).

Z hľadiska výskytu kardiovaskulárnych chorôb je veľmi významným rizikovým faktorom tzv. viscerálna obezita s hromadením tuku v abdominálnej

Tabuľka 1. BMI kategórie (WHO 1997).

Kategória	BMI (kg/m ²)
Podvýživa	< 18,5
Normálna hmotnosť	18,5 – 24,9
Nadhmotnosť (pre obézny stav)	25,0 – 29,9
Obezita 1. stupňa	30,0 – 34,9
Obezita 2. stupňa	35,0 – 39,9
Obezita 3. stupňa	> 40,0

oblasti, ktorá je aj základným etiologickým, a tým aj diagnostickým faktorom metabolického syndrómu (združenie hlavných kardiovaskulárnych rizikových faktorov – obezity, diabetes mellitus, arteriovej hypertenzie a dyslipidémie, ale aj mnohých iných). Intraabdominálna obezita je úzko spojená s inzulinovou rezistenciou a endotelovou dysfunkciou (4, 5). Význam intraabdominálnej obezity v patogenéze kardiovaskulárnych chorôb podčiarkuje aj IDF definícia metabolického syndrómu, kde sa obvod pásu určil za základné diagnostické kritérium tejto, v poslednej dobe čoraz významnejšej klinickej jednotky (6).

Obezita pre silnú asociáciu s komplikáciami a pre potenciálnu polymorbiditu vyžaduje multidisciplinárny prístup, teda je zrejme, že obézny pacient s komplikáciami ochorenia patrí k najťažším pacientom internej medicíny. Liečba obezity vyžaduje preto komplexný prístup. Primerané ciele liečby obezity zdôrazňujú realistické zníženie telesnej hmotnosti

s dosiahnutím redukcie zdravotných rizík a majú zahrňovať podporu uchovania redukovanej telesnej hmotnosti a prevenciu priberania na hmotnosti. Pacienti by mali pochopiť, že obezita je chronické ochorenie a jej liečba musí byť celoživotná. Preto do liečebných postupov často zapájame aj psychológa. Ak zlyhá konzervatívna liečba extrémnej (morbídnej) obezity (pri BMI viac ako 40 kg/m²), do úvahy prichádza chirurgický postup (7).

Ciele liečby

Manažment a liečba obezity má širšie ciele ako len zníženie telesnej hmotnosti a zahrňuje tiež zníženie zdravotného rizika a zlepšenie kvality života. Toto možno docieľiť miernym znížením telesnej hmotnosti (postačuje aj o 5–10% z pôvodnej hmotnosti), zlepšením nutričného obsahu stravy a miernym zvýšením telesnej aktivity a tréningovosti. Manažment a liečba obezity zahrňuje aj liečbu komplikácií. Ide o manažment dyslipidémie (v prípade abdominálnej obezity fibráty, pri sprievodnej hypercholesterolemii statíny, prípadne kombinovaná terapia), optimalizáciu metabolického kompenzácie diabetes mellitus 2. typu (liek prvej voľby je metformin), normalizáciu krvného tlaku u hypertonikov, manažment respiračných porúch, pozornosť je potrebné venovať liečbe bolesti a potrebám mobilizácie pri osteoartrítide, ale dôležitý je aj manažment psychosociálnych porúch,

najmä afektívnych porúch, porúch stravovania, nízkej sebaúcty a pocitov zlej telesnej vizáže. Správna liečba obezity môže znížiť potrebu liekov na liečbu komorbidít. Ciele znižovania telesnej hmotnosti majú byť realistické, individualizované, musia byť pacientom pochopené ako dlhodobé.

Praktické ciele znižovania telesnej hmotnosti sú 5 – 15 % zníženie telesnej hmotnosti, čo vedie k dokázateľnému zníženiu kardiovaskulárneho a metabolického rizika. Väčšie (20 % a viac) zníženie telesnej hmotnosti možno zväziť u tých pacientov, ktorí majú väčší stupeň obezity (BMI \geq 35), najmä ak si to vyžaduje kvalita života (3).

Komplexný prístup v liečbe obezity

Pozostáva z 1. režimovej liečby (zmena stravovacích návykov a pohybová aktivita), 2. behaviorálnej intervencie, 3. farmakoterapie a 4. chirurgickej liečby. Liečbu začíname vždy pri BMI $>$ 30 kg/m² prípadne s BMI $>$ 27 kg/m² a prítomnými rizikovými faktormi alebo pridruženými komplikujúcimi ochoreniami. Začíname vždy s kombináciou diéty, pohybovej liečby a behaviorálnej liečby. Až neúspešnosť tejto kombinácie indikuje farmakoterapiu a neúspešnosť farmakoterapie potom chirurgickú intervenciu v prípade ak sa jedná o pacienta s BMI nad 40 kg/m², eventuálne pri BMI nad 35 kg/m² s pridruženými komorbiditami (diabetes mellitus, artériová hypertenzia, ischemická choroba srdca, ochorenia kĺbov) (8).

Zmena životného štýlu

Diétne opatrenia. Diétne rady majú zdôrazňovať potrebu zvýšenia konzumácie obilnín, cereálií a vlákniny, zeleniny a ovocia, nahrádzať plnotučné a vysokotučné potraviny nízkotučnými výrobkami. Všeobecné odporúčania diätetického režimu sú: zníženie energetického obsahu jedál a tekutín, zníženie veľkosti porcií jedla, zvýšenie počtu jedál, vyhýbanie sa konzumácii medzi jednotlivými pravidelnými jedlami, potrebné je vyhýbať sa jedeniu v nočných hodinách. Špecifické odporúčania pre individualizované obmedzenie energie (kalórií) môže vyžadovať intervenciu diétológa (diétnej sestry). Zvyčajne je postačujúce 15 až 30 % zníženie zaužívaného energetického (kalorického) príjmu. Vzhľadom na podhodnocovanie energetického príjmu obéznyimi pacientmi býva užitočné vypočítavanie energetických potrieb zo štandardných tabuliek, prípadne predpísanie fixného zníženia energie. Denné zníženie príjmu energie o 600 kcal (2 600 kJ) predpokladá zníženie telesnej hmotnosti o 0,5 kg za týždeň. Veľmi nízkoenergetické diéty (menej ako 800 kcal/deň; 3 500 kJ/deň) by mal viesť špecialista v liečbe obezity, avšak odporúčajú sa použiť len krátkodobo. Tieto diéty obsahujú vysoko kvalitné proteíny, uhľohydráty obohatené vitamínmi, minerálnymi látkami

a stopovými prvkami (3, 7). Je však dokázané, že dlhodobé dodržiavanie diétnych opatrení v liečbe obezity nemá u pacientov veľký úspech a teda aj úspešnosť diéty v znižovaní kardiovaskulárneho rizika je len nepatrné, a to aj napriek jednoduchým princípom, jednoznačne dokázanom účinku a finančnej nenáročnosti (9).

Pohybová aktivita. Prínos telesnej aktivity v liečbe obezity je zásadný a z liečebného plánu ju vynechávame iba pri závažných fyzických obmedzeniach, ktoré znemožňujú pacientovi jej realizáciu. Poučíme pacienta ako má zmeniť sedavý spôsob života (napr. menej časté pozeranie televízie) a zvýšiť denné aktivity (napr. chodenie alebo bicyklovanie miesto vozenia sa na aute, chôdzu do schodov miesto používania výťahu). Rady pacientovi musia byť prispôbené jeho schopnostiam a zdraviu, musia byť zamerané na postupné zvyšovanie fyzickej záťaže na hladiny, ktoré sú bezpečné. Pohybová aktivita zvyšuje energetický výdaj, zlepšuje fyzickú zdatnosť, zlepšuje kvalitu života, znižuje riziko kardiovaskulárnych ochorení znížením inzulínovej rezistencie, tlmiť pocit hladu, znižuje preferenciu na tuk bohatých jedál, zvyšuje úspešnosť redukčného režimu. Lepšie je izotonické cvičenie (bicyklovanie, chôdza, plávanie) ako izometrické cvičenie (posilňovanie), primeranej intenzity, za kontroly pulzovej frekvencie. Je dokázané, že priaznivé dlhodobé metabolické účinky má aj rýchlejšia chôdza denne v trvaní 30 minút, alebo týždenne 150 minút (3, 7, 8). Udržať však dlhodobé telesné aktivity u obéznych jedincov je rovnako ťažké ako udržať zmenu stravovacích návykov (9).

Dokázalo sa, že priaznivá modifikácia životného štýlu v trvaní 6 mesiacov u obéznych jedincov s inzulínovou rezistenciou, po priemernom znížení telesnej hmotnosti o 6,6 %, zlepšila endotelovú funkciu, znížila niektoré markery aktivácie endotelu a zlepšila koaguláciu (10). Modifikácia životného štýlu sa ukázala ako vysoko účinný (až v 58 %) faktor prevencie diabetes mellitus u vysoko rizikovej populácie v štúdiách *The Finish Diabetes Prevention Study (DPS)* a *The Diabetes Prevention Program (DPP)* (11). Vzhľadom na nízku finančnú záťaž a vysokú efektivitu je nutné zmenu životného štýlu preferovať v liečbe najmä intraabdominálnej obezity s vysokým kardiovaskulárnym rizikom.

Kognitívno-behaviorálne postupy

Kognitívne behaviorálna terapia (KBT) obsahuje techniky, ktoré majú za cieľ odnaučiť chorého od nezdravého životného štýlu, odstrániť nevhodné vonkajšie podnety, navodiť nové pozitívne návyky. Psychológ priamo ovplyvňuje správanie, iniciuje jeho zmenu s ohľadom na úspešné zníženie telesnej hmotnosti a zachovanie už redukovanej hmotnosti.

KBT zahrňuje rôzne súčasti ako napr. sebazpozorovanie (napr. diétne záznamy), techniky kontrolujúce proces jedenia, aktívnu kontrolu vonkajších podnetov, techniky sebaopisovania, kognitívne (odstránenie sebaobviňovania, navodenie pozitívneho myslenia) a relaxačné techniky. Táto starostlivosť po počiatočnom individuálnom prístupe sa môže realizovať aj v skupinách. Treba pristúpiť k reálnym cieľom, ktoré je nutné usmerňovať, predvídať a kontrolovať (3, 12).

Farmakologická liečba obezity

Pre farmakologickú liečbu obezity všeobecne platí, že má byť súčasťou stratégie komplexného manažmentu ochorenia, pričom nie je vždy nutná, často sa zaobídeme aj bez nej. Farmakoterapia je odporúčaná pre pacientov s BMI \geq 30, alebo BMI \geq 27 s prítomnými komplikáciami (napr. artériová hypertenzia, diabetes mellitus 2. typu). Farmakoterapia môže pomôcť pacientovi udržať compliance, znížiť s obezitou spojené zdravotné riziká a zlepšiť kvalitu života (13). Môže tiež pomôcť predísť vzniku s obezitou spojených zdravotných rizík (napr. diabetes mellitus 2. typu). V súčasnosti sú bežne odporúčané tri lieky na liečbu obezity (14).

Sibutramin, inhibítor reuptake noradrenalínu a serotonínu, vyvoláva pocit sýtosti. Súčasne svojím duálnym mechanizmom účinku stimuluje termogénezu, čím zvyšuje výdaj energie. Dokáže u 60 – 70 % obéznych pacientov v kombinácii so zníženým príjmom potravy znížiť telesnú hmotnosť o 5 % – 10 % v priebehu 6 mesiacov a udržať ju zníženú do dvoch rokov. Liečbu začíname v dávke 10 mg denne, ak zníženie telesnej hmotnosti je menšie ako 2 kg za 4 týždne, dávka sa zvyšuje na 15 mg denne. Prípadné nežiaduce účinky môžu byť vzostup frekvencie srdca, ale len o 1 – 2 údery za minútu, prípadne vzostup krvného tlaku, ale len u menej ako 1,5 % (13, 14).

Orlistat, semisyntetický derivát lipstatínu, silný a selektívny inhibítor gastrointestinálnej lipázy, vyvoláva 30 % malabsorbciu tukov z potravy. Vedie k 5 – 10 % zníženiu telesnej hmotnosti u 50 – 60 % obéznych pacientov a je účinný v liečbe obezity aj dlhodobo, v trvaní aspoň 4 rokov. Užíva sa 3 x denne 120 mg spolu s hlavným jedlom. Počiatočný dobrý účinok liečby predpovedá jeho dlhodobú účinnosť (15). Orlistat nemá závažné nežiaduce účinky, ide zväčša o gastrointestinálne príznaky priamo závislé na množstve prijatého tuku. Najčastejšie sa popisuje steatorrhea, plynatosť, častejšia defekácia spojená s hnačkou. Liečbu je vhodné doplniť podávaním multivitaminových preparátov (13).

Rimonabant, blokátor kanabinoidných-1 receptorov, znižuje príjem potravy, znižuje inzulínovú rezistenciu a zlepšuje kardiometabolický profil u obéznych jedincov (16). 5 – 10 % zníženie telesnej hmotnosti sa dosiahne u 60 – 70 % obéznych jedincov v trvaní

aspoň 2 rokov, čo je porovnateľné s účinkom ostatných antiobezitík (14). Odporúčaná dávka je 20 mg raz denne, pred raňajkami. Vedľajšie účinky sú nezávažné infekcie respiračného traktu, nausea (17).

V liečbe obezity nie sú odporúčané preparáty metyl-celulózy, ani phentermin, ktoré nemajú dostatočné dôkazy o účinnosti a bezpečnosti u obéznych jedincov. V súčasnosti odporúčané antiobezitické pomôžu znížiť telesnú hmotnosť o 4 – 6 kg viac ako len samotné diétne opatrenia, pomôžu udržať dosiahnutý pokles o 12 – 15 kg voči pôvodnej telesnej hmotnosti, znížia kardiovaskulárne riziko v priamej závislosti na znížení telesnej hmotnosti. Všetky tri antiobezitické signifikantne zlepšujú metabolickú kompenzáciu u diabetikov, ktorí majú zvýšenú telesnú hmotnosť (14).

Chirurgická liečba obezity

Chirurgická liečba je najúčinnnejšia v liečbe morbidnej obezity, prichádza do úvahy pre pacientov s BMI ≥ 40 alebo s BMI medzi 35,0 – 39,9 s pridruženými ochoreniami po zlyhaní všetkých dostupných nechirurgických metód liečby. Podpora bariatrických chirurgických intervencií v liečbe obezity vyžaduje multidisciplinárne skúsenosti. Pacienti majú byť posielaní do zariadení schopných pacienta pred chirurgickým zákrokom vyšetriť, ponúknuť mu komplexný postup v diagnostike a liečbe, ako i ponúknuť mu dlhodobé sledovanie. Vo všeobecnosti, pacientov by mali posielat na chirurgickú liečbu lekári špecializujúci sa na liečbu obezity, ktorí sú schopní poskytnúť pacientovi komplexnú liečbu, ktorá je potrebná pred, počas aj po chirurgickej liečbe (3).

Najčastejším chirurgickým výkonom je adjustovateľná chirurgická bandáž s aplikáciou silikónového prstenca na žalúdok tesne pod ezofagogastrické spojenie s vytvorením malého rezervoára (15 – 20 ml) nad bandážou. Výsledkom je obmedzenie množstva prijatej potravy a následná redukcia telesnej hmotnosti. Inými chirurgickými postupmi môžu byť gastrický bypass, biliopankreatická diverzia, založenie gastrického balóna (18).

Kontraindikácie bariatrickej chirurgie sú: nekontrolovaní, nedisciplinovaní pacienti, s psychickými

poruchami, s abúzom alkoholu alebo drog, osamotením bez schopnosti sa o seba postarať, prípadne následne ohrozením zhoršením iného ochorenia. Predoperačné vyšetrenie si vyžaduje interdisciplinárny prístup a posúdenie zo strany internistu, chirurga, anesteziológa, psychológa (psychiatra), dietológa (sestry), prípadne sociálneho pracovníka. Pooperačný priebeh musí byť pod trvalou kontrolou nielen chirurga v prípade pooperačných komplikácií, ale najmä lekára, ktorý ďalej sleduje a lieči obezitu a k nej pridružené ochorenia. Počas rapidného chudnutia je nutné myslieť na prípadnú karenciu vitamínov, proteínov, prípadne iných živín. Súčasne sa monitoruje diabetes mellitus, artériová hypertenzia, hyperlipoproteinémia, atď. (19).

Z metaanalýzy mnohých štúdií sledujúcich vplyv bariatrických výkonov na sprievodné ochorenia obezity vyplýva, že účinný úbytok telesnej hmotnosti vedie vo väčšine prípadov k zlepšeniu, prípadne úplnému vymiznutiu diabetu, hyperlipidémie, hypertenzie a syndrómu spánkového apnoe (20).

Literatúra

1. WHO: Obesity: preventing and managing the global epidemic. WHO Technical Report Series number 894. WHO: Geneva 2000.
2. Dukát A, Lietava J, Krahulec B et al. IDEA – prvé výsledky o prevalencii abdominálnej obezity na Slovensku. *Via pract.*, 2006, roč. 3 (12): 554 – 558.
3. Krahulec B. Odporúčania pre liečbu obezity u dospelých. *Diabetes a Obezita* 4, 2004: 91–97.
4. Després JP. Abdominal obesity: the most prevalent cause of the metabolic syndrome and related cardiometabolic risk. *Eur Heart J* 8, 2006, Suppl B: B4–B12.
5. Krahulec B. Inzulínová rezistencia a kardiovaskulárne následky – významná úloha endotelovej dysfunkcie. *Diabetes Obezita* 3, 2003, č. 5: 9–15.
6. International Diabetes Federation: The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. info@idf.org, 2005, 7 s.
7. Hainer V et al. Základy klinickej obezitologie. Grada: Praha 2004, 356 s.
8. Svačina Š, Owen K. Syndrom inzulínové rezistence. Triton: Praha 2003, 182 s.
9. Cefalu WT, Cannon ChP. Atlas of cardiometabolic risk. Informa Healthcare, New York 2007, 170 s.
10. Hamdy O, Ledbury S, Mullooly C et al. Lifestyle modification improves endothelial function in obese subjects with the insulin resistance syndrome. *Diabetes Care* 26, 2003: 2119–2125.
11. Chiasson JL, Brindisi MC, Rabasa-Lhoret R. The prevention of type 2 diabetes: what is evidence? *Minerva Endocrinol* 30, 2005: 179–191.
12. Onačilová, D.: Práca psychológa v obezitologickej ambulancii. *Via pract.*, 2005, roč. 2 (12): 506–508.
13. Payer J, Petrusová A. Farmakoterapia obezity. *Via pract.*, 2005, roč. 2 (12): 514–516.
14. Lean M, Finer N. ABC of obesity: management: part II-drugs. *Br Med J* 333, 2006: 794–797.
15. Toplak H, Ziegler O, Keller U et al. X-PERT: weight reduction with orlistat in obese subjects receiving a mildly or moderately reduced-energy diet. Early response to treatment predict weight maintenance. *Diabetes, Obesity, Metab* 7, 2005: 699–708.
16. VanGaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al for the RIO-Europe Study Group: Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factors in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 365, 2005: 1389–1397.
17. Henness S, Robinson DM, Lyseng-Williamson KA. Rimonabant. *Drugs* 66, 2006: 2109–2119.
18. Holéczy P. Súčasná možnosti chirurgickej liečby morbidnej obezity. *Via pract.*, 2005, roč. 2 (12): 517–519.
19. Fried M, Hainer V, Basdevand A et al. Interdisciplinary european guidelines for surgery for severe (morbid) obesity. *Obesity Surg* 17, 2007: 260–270.
20. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E a spol. Bariatric surgery: a systemic review and meta-analysis. *JAMA*, 293, 2004; č. 14: 1724–1737.

Riziká neadekvátnej liečby

Liečba obezity býva často neúspešná. Výsledkom toho je prekvitajúca ponuka neortodoxnej a neosvedčenej liečby. Lekári by mali pacientom ponúkať liečebné postupy, ktoré sú založené na dôkazoch, odporúčať iba liečbu, kde je dobre dokázaná účinnosť a bezpečnosť. Je potrebné podporovať vznik odbornej siete, ktorá zahŕňa všeobecného praktického lekára, špecialistu v liečbe obezity, dietológa, fyziatra, psychológa a mali by vznikat aj patientske podporné skupiny. Podporné skupiny, komerčné a laické organizácie, knihy a médiá môžu poskytovať užitočnú podporu a pomoc, ale podpora, ktorú poskytujú by mala zodpovedať princípom súčasných odporúčaní pre manažment obezity (3).

doc. MUDr. Boris Krahulec, CSc.

II. interná klinika LF UK a FNŠP Bratislava
Nemocnica Staré Mesto
Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava
e-mail: boris.krahulec@faneba.sk