



Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

OTYŁOŚĆ

PRZEWODNIK INTERDYSCYPLINARNY

pod redakcją Pawła Bogdańskiego



Poznań 2020

Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

OTYŁOŚĆ

PRZEWODNIK INTERDYSCYPLINARNY

pod redakcją Pawła Bogdańskiego



Poznań 2020

Korekta

Barbara Błażejczak, Grażyna Dromirecka

Skład, łamanie, opracowanie graficzne, projekt okładki

Bartłomiej Wąsiel

© Copyright by Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu,
Poznań 2020

ISBN 978-83-7597-413-3



WYDAWNICTWO NAUKOWE
UNIwersytetu MEDYCZNEGO
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU

ul. Bukowska 70, 60-812 Poznań
www.wydawnictwo.ump.edu.pl

Ark. wyd. 12,0. Ark. druk. 16,8.
Format B5. Zam. 171/2020.
Przekazano do druku w grudniu 2020.

SPIS TREŚCI

Przedmowa	9
Wykaz skrótów	11

CZĘŚĆ I



1. Definicja i klasyfikacja otyłości	19
---	----

Małgorzata Moszak

1.1. Otyłość (ICD-10: E.66) – definicja	19
1.2. Klasyfikacja otyłości	19



2. Metody diagnostyczne otyłości	23
---	----

Małgorzata Moszak

2.1. Pomiary i wskaźniki antropometryczne	23
2.2. Ocena składu ciała	23
2.3. Interpretacja wyników pomiarów antropometrycznych i składu ciała	24
2.4. Nowe wskaźniki w diagnostyce otyłości	24
2.5. Algorytm postępowania diagnostycznego w otyłości	24
2.6. Diagnostyka powikłań otyłości	24



3. Sytuacje kliniczne, które mogą prowadzić do rozwoju otyłości	31
--	----

*Magdalena Ignaszak-Szczepaniak, Katarzyna Musialik,
Marta Pelczyńska, Ewa Miller-Kasprzak*

3.1. Otyłość uwarunkowana genetycznie	31
3.1.1. Otyłość monogenowa	31
3.1.2. Otyłość związana z zespołami genetycznymi	31
3.1.3. Genetyczne predyspozycje do rozwoju otyłości	32
3.2. Otyłość uwarunkowana zaburzeniami hormonalnymi	33
3.2.1. Niedoczynność tarczycy	34
3.2.2. Zespół policystycznych jajników	35
3.2.3. Hipogonadyzm	35
3.2.4. Zespół Cushinga	36

3.2.5.	Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej	37
3.2.6.	Niedobór hormonu wzrostu	38
3.2.7.	Hiperinsulinemia w przebiegu neuroendoksywnego guza trzustki	38
3.2.8.	Rzekoma niedoczynność przytarczyc	38
3.3.	Otyłość spowodowana stosowaniem środków farmakologicznych	39
3.3.1.	Leki pobudzające łaknienie prowadzące do przyjmowania zwiększonej ilości pokarmu	39
3.3.2.	Leki zmniejszające wydatek energetyczny	39
3.4.	Podsumowanie	39



4. Powikłania otyłości 43

Damian Skrypnik, Katarzyna Skrypnik

4.1.	Nadciśnienie tętnicze	43
4.1.1.	Leptyna	43
4.1.2.	Współczulny układ nerwowy	43
4.1.3.	Układ renina–angiotensyna–aldosteron	45
4.1.4.	Peptydy natriuretyczne	45
4.1.5.	Kompresja nerek	45
4.1.6.	Endotelina 1	45
4.2.	Cukrzyca typu 2	46
4.2.1.	Insulinooporność	46
4.2.2.	Lipotoksyczność	46
4.2.3.	Ektopowa tkanka tłuszczowa	47
4.2.4.	Adipokiny	47
4.2.5.	Kortyzol	48
4.2.6.	Zaburzenia mitochondriów	48
4.2.7.	Pozostałe czynniki prowadzące do DM2 u pacjentów chorujących na otyłość	48
4.3.	Dyslipidemia	48
4.3.1.	Dyslipidemia aterogenna	48
4.3.2.	Izolowane niskie stężenie HDL we krwi	48
4.3.3.	Hiperlipidemia poposiłkowa	49
4.3.4.	Dyslipidemia jako marker ryzyka sercowo-naczyniowego – uwagi praktyczne	49
4.4.	Choroba zwyrodnieniowa stawów	49
4.5.	Niepłodność żeńska	50
4.5.1.	Oś podwzgórze–przysadka–jajnik	50
4.5.2.	Steroidy płciowe	50
4.5.3.	Insulina	50
4.5.4.	Pozostałe mechanizmy	51
4.6.	Niepłodność męska i zaburzenia erekcji	51
4.7.	Depresja	52
4.8.	Choroby nowotworowe	53



5. Leczenie nefarmakologiczne otyłości 59

Matylda Kręgielska-Narozna, Katarzyna Pastusiak,

Joanna Michałowska

5.1. Dietoterapia	60
5.1.1. Ustalanie zapotrzebowania energetycznego	60
5.1.1.1. Ustalanie spoczynkowej przemiany materii	60
5.1.1.2. Ustalanie całkowitego zapotrzebowania energetycznego	60
5.1.1.3. Ustalanie wartości energetycznej diety redukcyjnej . .	61
5.1.2. Zalecenia dotyczące rozkładu makroskładników	61
5.1.2.1. Białka	61
5.1.2.2. Tłuszcze	62
5.1.2.3. Węglowodany	62
5.1.3. Zapotrzebowanie na witaminy i składniki mineralne	63
5.1.4. Praktyczne wskazówki dotyczące planowania posiłków	63
5.1.5. Modele żywienia rekomendowane w leczeniu otyłości	64
5.1.5.1. Dieta śródziemnomorska	64
5.1.5.2. Dieta DASH	65
5.1.5.3. Dieta o niskim indeksie glikemicznym	66
5.2. Aktywność fizyczna	67
5.2.1. Wstęp	67
5.2.2. Korzyści płynące z połączenia dietoterapii z odpowiednim poziomem aktywności fizycznej	67
5.2.3. Zalecenia dotyczące poziomu i rodzaju aktywności fizycznej . .	68
5.2.3.1. Zalecany czas trwania ćwiczeń	68
5.2.3.2. Zalecane formy aktywności fizycznej	68
5.2.3.3. Spacer jako wartościowa forma aktywności fizycznej .	69
5.2.3.4. Dostosowanie rodzaju i intensywności aktywności fizycznej do pacjenta	69
5.2.3.5. Piramida aktywności fizycznej – graficzne przedstawienie zaleceń dotyczących czasu i rodzaju wykonywanej aktywności fizycznej	70
5.2.4. Bilans energetyczny a leczenie i prewencja otyłości	70
5.2.5. Spontaniczna aktywność fizyczna niezwiązana z treningiem a siedzący tryb życia	72
5.2.5.1. Spontaniczna aktywność fizyczna niezwiązana z treningiem	72
5.2.5.2. Siedzący tryb życia	72
5.2.6. Przestrzeganie zaleceń dotyczących aktywności fizycznej	73
5.2.6.1. Aktywność fizyczna jako jedyny element leczenia nefarmakologicznego	73
5.2.6.2. Czynniki wpływające na angażowanie się pacjentów w aktywność fizyczną	73
5.2.6.3. Postrzegane przez pacjentów bariery w podejmowaniu aktywności fizycznej	73

5.2.7.	Rola aktywności fizycznej w utrzymywaniu masy ciała po zakończeniu diety redukcyjnej	74
5.3.	Modyfikacje zachowań w redukcji masy ciała – wybrane zagadnienia	74
5.3.1.	Psychologiczne i społeczne aspekty otyłości	74
5.3.2.	Dzienniczek żywieniowy	76
5.3.3.	Częstotliwość, godziny posiłku, podjadanie oraz sposób spożywania posiłków i ich wpływ na masę ciała	77
5.3.4.	Elementy dialogu motywacyjnego w konsultacji dietetycznej	78
5.3.5.	Wsparcie w procesie redukcji masy ciała	79
5.3.5.1.	Terapie psychologiczne	79
5.3.5.2.	Grupy wsparcia	79
5.3.5.2.	Nowoczesne programy i narzędzia wspomagające proces terapii	79



6. Leczenie farmakologiczne otyłości 85

Paweł Bogdański, Monika Szulińska

6.1.	Farmakoterapia otyłości – uwagi ogólne	85
6.1.1.	Farmakoterapia otyłości – dlaczego potrzebna?	85
6.1.2.	Cele farmakoterapii	85
6.1.3.	Wskazania do farmakoterapii otyłości	85
6.1.4.	Czas terapii	86
6.1.5.	Ocena skuteczności farmakoterapii w codziennej praktyce klinicznej	86
6.1.6.	Cechy leku odpowiedniego dla długotrwałego leczenia otyłości	86
6.2.	Leki zarejestrowane do leczenia otyłości dostępne w Polsce	87
6.3.	Wybór opcji terapeutycznej	92
6.3.1.	Redukcja masy ciała i dowody na utrzymanie zredukowanej masy ciała	93
6.3.2.	Wpływ farmakoterapii na choroby współistniejące	93
6.3.3.	Stan przedcukrzycowy	94
6.3.4.	Cukrzyca typu 2	94
6.3.5.	Farmakoterapia otyłości – wpływ na pozostałe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	95
6.3.6.	Wpływ na wartości ciśnienia tętniczego	95
6.3.7.	Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe leków stosowanych do leczenia otyłości	95
6.3.8.	Wpływ farmakoterapii na zdrowie psychiczne i jakość życia	96
6.4.	Algorytm decyzyjny – lek z wyboru u pacjentów chorujących na otyłość	97



7. Leczenie chirurgiczne otyłości 101

Tomasz Banasiewicz

7.1.	Chirurgia bariatryczna	101
7.2.	Wskazania i przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego	102

7.3. Kompleksowe przygotowanie do leczenia operacyjnego	104
7.4. Rodzaje zabiegów operacyjnych	106
7.5. Opieka okołoooperacyjna	108

CZĘŚĆ II



8. Pacjentka chorująca na otyłość w poradni POZ	113
<i>Magdalena Ignaszak-Szczepaniak</i>	

8.1. Opis przypadku	113
8.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze	115
8.3. Podsumowanie	121



9. Pacjent chorujący na otyłość u kardiologa	125
<i>Marta Walczak, Wiesław Bryl</i>	

9.1. Opis przypadku	125
9.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze	126
9.3. Podsumowanie	130



10. Pacjent chorujący na otyłość u diabetologa	135
<i>Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz</i>	

10.1. Opis przypadku	135
10.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze	136
10.3. Podsumowanie	142



11. Pacjentka chorująca na otyłość u położnika-ginekologa	145
<i>Ewa Wender-Ożegowska</i>	

11.1. Opis przypadku	145
11.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze	147
11.3. Leczenie w ciąży	148
11.4. Podsumowanie	151



12. Dziecko chorujące na otyłość u pediatry	155
<i>Anna Gertig-Kolasa, Piotr Fichna, Bogda Skowrońska</i>	

12.1. Opis przypadku	155
12.2. Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczne	155
12.3. Zalecane badania	159
12.4. Rozpoznanie i leczenie	160
12.5. Podsumowanie	162



13. Pacjentka chorująca na otyłość u psychiatry 167

Filip Rybakowski

- 13.1. Opis przypadku 167
- 13.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze 168
 - 13.2.1. Ewolucja i mózgowy układ nagrody 168
 - 13.2.2. Niehomeostatyczne mechanizmy regulacji łaknienia 168
 - 13.2.3. Zaburzenia psychiczne u osób chorujących na otyłość 169
 - 13.2.4. Otyłość u pacjentów psychiatrycznych 170



14. Pacjentka chorująca na otyłość u gastroenterologa 173

Agnieszka Dobrowolska, Agnieszka Zawada, Piotr Schulz, Alina Baturó

- 14.1. Opis przypadku 173
- 14.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze 174
 - 14.2.1. Wspólne czynniki ryzyka rozwoju chorób zapalnych jelit i otyłości 174
 - 14.2.2. Diagnostyka IBD w otyłości 174
 - 14.2.3. Wpływ otyłości na przebieg IBD 174
 - 14.2.4. Leczenie IBD przy współwystępującej otyłości 176
 - 14.2.5. Leczenie cukrzycy w IBD 177
 - 14.2.6. Leki antyhiperglikemizujące w IBD 178
 - 14.2.7. Leczenie otyłości w IBD 178
 - 14.2.8. Leczenie dietetyczne przy IBD i otyłości 180
 - 14.2.9. IBD, otyłość i mikrobiota jelitowa 180
- 14.3. IBD, otyłość i osteoporoza 182
- 14.4. Rozpoznanie i leczenie 183
- 14.5. Podsumowanie 184



15. Pacjent chorujący na otyłość u endokrynologa 191

Marek Ruchała, Ewelina Szczepanek-Parulska

- 15.1. Opis przypadku 191
- 15.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze 192
- 15.3. Podsumowanie 197

Przedmowa

Szanowni Państwo,
oddajemy w Państwa ręce publikację „Otyłość. Przewodnik interdyscyplinarny”. Otyłość to przewlekła choroba, której prewencja i leczenie jest podstawowym zadaniem specjalistów w różnych dziedzinach medycyny, a odpowiedzialność za to spoczywa na całym systemie opieki zdrowotnej.

Dlaczego podjęliśmy ten temat?

Systematyczny wzrost zachorowań na otyłość obserwujemy już od kilku dekad. W ciągu ostatnich 40 lat populacja osób otyłych zwiększyła się prawie trzykrotnie, każdego roku choroba ta odpowiada za blisko 3 mln zgonów. Po raz pierwszy w historii na świecie żyje więcej ludzi z nadwagą niż niedowagą. Liczba osób otyłych przekroczyła 1 mld, a według szacunków World Obesity Federation do 2025 roku problem otyłości może dotyczyć jednej czwartej światowej populacji. Na otyłość chorują zarówno dorośli, jak i dzieci. Szczególnie niepokojące tendencje obserwowane są w grupie dzieci i młodzieży. Dynamika wzrostu zachorowań na otyłość w tej grupie wiekowej w Polsce jest niezwykle wysoka, również w porównaniu z innymi krajami europejskimi.

Otyłość to nie wyłącznie defekt kosmetyczny. To choroba cywilizacyjna z niezwykle długą listą powikłań. Pacjenci chorujący na otyłość doświadczają problemów natury medycznej, psychologicznej, społecznej i ekonomicznej.

Podstawą zapewnienia odpowiedniej pomocy tej grupie pacjentów jest wykształcenie kadry specjalistów. Istnieje uzasadniona potrzeba właściwego, systemowego kształcenia w zakresie leczenia otyłości wszystkich świadczeniodawców usług medycznych. Od pierwszego kontaktu otyłego pacjenta z systemem ochrony zdrowia do rozpoznania otyłości mija niejednokrotnie kilka lat.

Istnieją zarówno światowe, jak i polskie rekomendacje dotyczące leczenia otyłości, które uwzględniają zalecenia w zakresie postępowania nefarmakologicznego, farmakologicznego oraz operacyjnego w przebiegu choroby. Mimo ich dostępności poziom wiedzy dotyczącej tej choroby, zarówno wśród społeczeństwa, jak i wśród profesjonalistów oraz decydentów, nie jest zadowalający. Wierzymy, że zawarte w tym opracowaniu najnowsze dane naukowe, wzbogacone o doświadczenia kliniczne autorów, przyczynią się do rozpowszechnienia wiedzy dotyczącej praktycznego leczenia otyłości.

Do kogo kierujemy nasze opracowanie?

Leczenie otyłości wymaga holistycznego podejścia i skoordynowanego działania całego zespołu interdyscyplinarnego. W skład zespołu powinien wchodzić lekarz, dietetyk, psycholog i fizjoterapeuta. Od ich wiedzy, umiejętności i podejścia w dużym stopniu zależy skuteczność terapii.

Nasze opracowanie kierujemy zatem do wszystkich pracowników ochrony zdrowia oraz osób, które wykonują zawody związane z poprawą zdrowia i dobrostanu pacjenta: lekarzy wszystkich specjalności, dietetyków, psychologów, fizjoterapeutów oraz studentów medycyny i innych dziedzin nauk o zdrowiu. Nasz przekaz będzie szczególnie cenny dla praktyków, którzy na co dzień spotykają się z pacjentem otyłym. Istotne informacje znajdą tu również osoby z kadry zarządzającej w ochronie zdrowia oraz pracownicy państwowych i pozarządowych organizacji sektora zdrowia publicznego. Przystępne opracowanie sprawia, że każdy zainteresowany tematyką znajdzie tu istotne i kompetentne informacje dotyczące leczenia choroby.

Kim jesteśmy?

Wśród autorów przewodnika znaleźli się uznani specjaliści, naukowcy i praktycy, którzy w niniejszym opracowaniu dzielą się z Państwem swoją wiedzą i cennym doświadczeniem klinicznym.

Jakie treści zawiera niniejsze opracowanie?

W pierwszej części przewodnika znajdziecie Państwo niezwykle przejrzyste i praktyczne informacje dotyczące patogenezy, rozpoznawania, czynników predysponujących do powstawania choroby, powikłań oraz wiadomości na temat leczenia niefarmakologicznego i farmakologicznego choroby.

W drugiej części opracowania perspektywę dotyczącą leczenia pacjentów chorujących na otyłość, na podstawie opisu przypadków, przedstawiają uznani specjaliści wybranych dziedzin medycyny: specjalista w zakresie medycyny rodzinnej, kardiolog, diabetolog, ginekolog, psychiatra, pediatra, gastroenterolog oraz endokrynolog.

Wykaz skrótów

5-ASA	5-aminosalicylic acid – kwas 5-aminosalicylowy, mesalazyna
6-TG	6-tioguanina
α-MSH	α -melanocyte-stimulating hormone – hormon α -melanotropowy, melanotropina α
ABPM	ambulatory blood pressure monitoring – ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego
ABSI	a body shape index – wskaźnik kształtu ciała
ACTH	adrenocorticotrophic hormone – hormon adrenokortykotropowy, adrenokortykotropina
ADP	air displacement plethysmography – pletyzmografia wypierania powietrza
AF	atrial fibrillation – migotanie przedsionków
AGB	adjustable gastric banding – regulowana opaska żołądkowa
AHI	apnea-hypopnea index – wskaźnik bezdechów i słyconych oddechów
AITD	autoimmune thyroid disease – autoimmunizacyjna choroba tarczycy
ALAT, ALT	alanine aminotransferase, alanine transaminase – aminotransferaza alaninowa
ALP	alkaline phosphatase – fosfataza alkaliczna
ANP	atrial natriuretic peptide – przedsionkowy peptyd natriuretyczny
anty-Tg	anti-thyroglobulin antibodies – przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie
anty-TPO	anti-thyroid peroxidase antibodies – przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie
apo-A1	apolipoproteina A1
apo-B	apolipoproteina B
ARO	aktywność reninowa osocza
ARR	aldosterone/renin ratio – wskaźnik aldosteronowo-reninowy
AST, AspAT	aspartate transaminase, aspartate aminotransferase – aminotransferaza asparaginianowa
ATD	adipose tissue dysfunction – dysfunkcja tkanki tłuszczowej
BAI	body adiposity index – wskaźnik procentowej zawartości tkanki tłuszczowej
BBS	Bardet-Biedl syndrome – zespół Bardeta-Biedla
BIA	bioelectrical impedance analysis – metoda bioimpedancji elektrycznej
BMD	bone mineral density – gęstość mineralna kości
BMI	body mass index – wskaźnik wagowo-wzrostowy, wskaźnik masy ciała
BNP	brain natriuretic peptide – mózgowy peptyd natriuretyczny

BP	blood pressure – ciśnienie tętnicze
BPD	biliopancreatic diversion – wyłączenie żółciowo-trzustkowe sposobem Scopinary
BPD-DS	biliopancreatic diversion with duodenal switch – wyłączenie żółciowo-trzustkowe z ominięciem dwunastnicy
CBT	cognitive-behavioral therapy – terapia poznawczo-behawioralna
CD	choroba Crohna
CDC	Centers for Disease Control and Prevention – Centra Kontroli i Prewencji Chorób
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
ChZS	choroba zwyrodnieniowa stawów
CNP	C-type natriuretic peptide – peptyd natriuretyczny typu C
CPAP	continuous positive airway pressure – stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych
CRH	corticotropin releasing hormone – kortykoliberyna
CRP	C-reactive protein – białko C-reaktywne
CT	computed tomography – tomografia komputerowa
CTA	computed tomography angiograph – angiografia metodą tomografii komputerowej
CVD	cardiovascular diseases – choroby układu sercowo-naczyniowego
DASH	dietary approaches to stop hypertension – podejścia żywieniowe zatrzymujące nadciśnienie tętnicze
DM2	diabetes mellitus type 2 – cukrzyca typu 2
DPP-4	dipeptidyl peptidase 4 – dipeptydylotransferaza 4
DXA	dual energy X-ray absorptiometry – dwukwantowa absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego
DZM	dobowa zbiórka moczu
E	wartość energetyczna diety
EBM	evidence-based medicine – medycyna oparta na dowodach
eGFR	estimated glomerular filtration rate – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego
EKG	elektrokardiografia
EMA	European Medicines Agency – Europejska Agencja Leków
ESG	endoscopic sleeve gastropasty – endoskopowa gastroplastyka rękawowa
F/B	<i>Firmicutes/Bacteroidetes</i>
FDA	U.S. Food and Drug Administration – Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków
FEV1	forced expiratory volume in 1 second – natężona objętość wydechu pierwszosekundowa
FFM	fat-free mass – beztłuszczowa masa ciała
FM	fat mass – tkanka tłuszczowa
FMT	fecal microbiota transplantation – przeszczep stolca
FSH	follicle-stimulating hormone – hormon folikulotropowy, folikulotropina
FT3	free triiodothyronine – wolna trijodotyronina
FT4	free thyroxine – wolna tyroksyna

FTI	free testosterone index – wskaźnik wolnego testosteronu
FTO	fat mass and obesity-associated gene – gen związany z masą tłuszczową i otyłością, gen podatności na otyłość
GFR	glomerular filtration rate – współczynnik przesączania kłębuszkowego
GDM	gestational diabetes mellitus – cukrzyca ciążowa
GH	growth hormone – hormon wzrostu
GKS	glikokortykosteroidy
GLP-1	glucagon-like peptide 1 – glukagonopodobny peptyd 1
GnRH	gonadotropin-releasing hormone – hormon uwalniający gonadotropinę
HADS	hospital anxiety and depression scale – szpitalna skala lęku i depresji
HbA1c	hemoglobin A1c, glycated hemoglobin – glikowana hemoglobina
HC	hip circumference – obwód bioder
HDL	high-density lipoproteins – lipoproteiny o wysokiej gęstości
HOMA-IR	homeostatic model assessment for insulin resistance – wskaźnik insulinooporności
HR	heart rate – czynność serca
IBD	infectious bowel diseases – choroby zapalne jelit
IDF	International Diabetes Federation – Międzynarodowa Federacja Cukrzycy
IFG	impaired fasting glucose – nieprawidłowa glikemia na czczo
IFX	infliksymab
IG	indeks glikemiczny
IGT	impaired glucose tolerance – upośledzona tolerancja glukozy
IL-6	interleukina 6
IMT	intima-media thickness – grubość kompleksu intima-media tętnic szyjnych
INR	international normalized ratio – międzynarodowy współczynnik znormalizowany
LAP	lipid accumulation product – produkt akumulacji lipidów
LDL	low-density lipoproteins – lipoproteiny o niskiej gęstości
LH	luteinizing hormone – hormon luteinizujący, lutropina
LMNA	lamin A, C – lamina A i C
MAO	monoaminoooksydaza, oksydaza monoaminowa
MC4R	melanocortin 4 receptor – receptor typu 4 melanokortyny
MCP-1	monocyte chemoattractant protein 1 – białko chemotaktyczne monocytów typu 1
MEN2	multiple endocrine neoplasia type 2 – zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2
MGB, OLGB	mini gastric bypass, omega loop gastric bypass – wyłączenie żołądkowe z zespoleniem pętlowym
MHO	metabolically healthy obese – metabolicznie zdrowa otyłość
MJ	mikrobiota jelitowa
MONW	metabolically obese normal-weight – metaboliczna otyłość z prawidłową masą ciała
MR	magnetic resonance – rezonans magnetyczny

MRI	magnetic resonance imaging – magnetyczny rezonans jądrowy
MUO	metabolically unhealthy obese – metabolicznie niezdrowa otyłość
NAFLD	non-alcoholic fatty liver disease – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby
NASH	non-alcoholic steatohepatitis – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby
NEAT	non-exercise activity thermogenesis – spontaniczna aktywność fizyczna niezwiązana z treningiem
NET	neuroendocrine tumor – guz neuroendokryny
NHLBI	National Heart, Lung, and Blood Institute – Narodowy Instytut Chorób Serca, Płuc i Układu Krwiotwórczego
NK	natural killers – naturalni zabójcy
NPH	neutral protamin hagedorn – insulina o przedłużonym działaniu ludzka izofanowa
NPY	neuropeptyd Y
NS	niewydolność serca
NT	nadciśnienie tętnicze
NWO	normal-weight obese – otyłość z prawidłową masą ciała
NYHA	New York Heart Association – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne
OBS	obturacyjny bezdech senny
OGTT	oral glucose tolerance test – doustny test obciążenia glukozą
OTC	over-the-counter drugs – leki wydawane bez recepty lekarskiej
PAL	physical activity levels – poziomy aktywności fizycznej
PCOS	polycystic ovary syndrome – zespół policystycznych jajników
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PPAR-α	peroxisome proliferator-activated receptor α – receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów α
PPAR-γ	peroxisome proliferator-activated receptor γ – receptor aktywowany przez proliferatory peroksysomów γ
PTC	pseudotumor cerebri – rzekomy guz mózgu
PTD	Polskie Towarzystwo Diabetologiczne
PTH	parathyroid hormone – parathormon
PTNT	Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego
PWS	Prader-Willi syndrome – zespół Pradera-Williego
PZP	poważne zaburzenia psychiczne
QoL	quality of life – jakość życia
RAA	renina-angiotensyna-aldosteron
RBP4	retinol-binding protein 4 – białko wiążące retinol 4
RMR	resting metabolism rate – spoczynkowa przemiana materii
RNP	rzekoma niedoczynność przytarczyc
RR	(od nazwiska Riva-Rocci) – ciśnienie tętnicze
RTG	zdjęcie rentgenowskie
RYGB	Roux-en-Y gastric bypass – wyłączenie żołądkowe z zespoleniem na pętli Roux-en-Y
SBP	systolic blood pressure – skurczowe ciśnienie tętnicze

sdLDL	small dense low-density lipoproteins – małe, gęste lipoproteiny o niskiej gęstości
SG	sleeve gastrectomy – resekcja rękawowa żołądka
SGLT-2	sodium-glucose cotransporter 2 – kotransporter sodowo-glukozowy typu 2
SHBG	sex hormone binding globulin – globulina wiążąca hormony płciowe
SNP	single nucleotide polymorphism – polimorfizm pojedynczego nukleotydu
SPC	single-pill combination – lek złożony
SRVG	silastic ring vertical gastroplasty
SSRI	selective serotonin reuptake inhibitors – selektywne inhibitory zwrotnego wychwytu serotoniny
T3	trijodotyronina
T4	tyroksyna
TG	triglicerydy
TBW	total body water – całkowita zawartość wody w organizmie
TC	total cholesterol – cholesterol całkowity
TEE	total energy expenditure – całkowite zapotrzebowanie energetyczne
TGF-α	transforming growth factor α – transformujący czynnik wzrostu α
TGF-β	transforming growth factor β – transformujący czynnik wzrostu β
TK	tomografia komputerowa
TNF-α	tumor necrosis factor α – czynnik martwicy guza α
TOBEC	total body electrical conductivity – pomiar elektrycznego przewodnictwa ustroju
TR-α1	thyroid hormone receptor α 1
TRH	thyrotropin-releasing hormone – tyreoliberyna
TSH	thyroid-stimulating hormone – hormon tyreotropowy, tyreotropina
TSHR	thyroid-stimulating hormone receptor – receptor dla hormonu tyreotropowego
TTE	transthoracic echocardiography – echokardiografia przezklatkowa
UACR	urine albumin/creatinine ratio – wskaźnik albumina/kreatynina w moczu
UC	ulcerative colitis – łac. <i>colitis ulcerosa</i> – wrzodzące zapalenie jelita grubego
USG	ultrasonografia
VAI	visceral adiposity index – wskaźnik wisceralnej tkanki tłuszczowej
VBG	vertical banded gastroplasty – pionowa opaskowa plastyka żołądka
VEGF	vascular endothelial growth factor – czynnik wzrostu śródbłonna naczyńowego
VFM	visceral fat mass – wisceralna tkanka tłuszczowa
VLCD	very-low-calorie diets – diety bardzo niskokaloryczne
VLDL	very-low-density lipoproteins – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości
WC	waist circumference – obwód talii
WHR	waist-hip ratio – wskaźnik talia-biodro
ZC	zespół Cushinga
ZM	zespół metaboliczny
ZNO	zespół napadowego objadania
ZRP	zwyczajowa racja pokarmowa

CZĘŚĆ I

Diagnostyka
i terapia otyłości



DEFINICJA I KLASYFIKACJA OTYŁOŚCI

dr n. med. Małgorzata Moszak

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych
oraz Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

1.1. Otyłość (ICD-10: E.66) – definicja	19
1.2. Klasyfikacja otyłości	19

1. Definicja i klasyfikacja otyłości

1.1. Otyłość (ICD-10: E.66) – definicja

Otyłość definiowana jest jako nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, wynikające z zaburzenia homeostazy energetycznej organizmu (przewagi energii pobranej z pożywienia nad energią wydatkowaną). Jest to choroba przewlekła, postępująca, bez tendencji do samoistnego ustępowania, przebiegająca z nawrotami. Otyłość pociąga za sobą negatywne konsekwencje zdrowotne (inne choroby, inwalidztwo, skrócenie oczekiwanego czasu życia), społeczne i ekonomiczne (m.in.: wzrost nakładów opieki zdrowotnej na leczenie otyłości i jej powikłań, koszt utraconej produktywności, niezdolność do pracy).

1.2. Klasyfikacja otyłości

- Na podstawie BMI (body mass index – wskaźnik masy ciała); klasyfikacja WHO:
 - BMI < 18,5 kg/m² – niedowaga,
 - BMI 18,5–24,9 kg/m² – prawidłowa masa ciała,
 - BMI 25,0–29,9 kg/m² – nadwaga,
 - BMI 30,0–34,9 kg/m² – otyłość I stopnia,
 - BMI 35,0–39,9 kg/m² – otyłość II stopnia,
 - BMI ≥ 40,0 kg/m² – otyłość III stopnia (olbrzymia).
- Na podstawie dystrybucji tkanki tłuszczowej; według wartości WHR (waist-hip ratio – wskaźnik talia-biodro):
 - otyłość androidalna – wisceralna, brzuszna; „typu jabłko” – stwierdzana, gdy WHR ≥ 0,8 u kobiet i ≥ 1,0 u mężczyzn,
 - otyłość gynoidalna – pośladkowo-udowa; „typu gruszka” – stwierdzana, gdy WHR ≤ 0,8 u kobiet i ≤ 1,0 u mężczyzn.
- Na podstawie fenotypu (tabela 1.1.).
- Inne podziały:
 - czas wystąpienia: otyłość wczesna (dzieciństwo i adolescencja) i otyłość późna (dorosłość),
 - czynnik etiologiczny: otyłość endogenna (spowodowana np. czynnikami endokrynnymi, genetycznymi, metabolicznymi, urazami, chorobami ośrodkowego układu nerwowego) i otyłość egzogenna (spowodowana czynnikami środowiskowymi i psychologicznymi),
 - liczba i wielkość adipocytów: otyłość hipertroficzna (przerost adipocytów), otyłość hiperplastyczna (wzrost liczby adipocytów) i otyłość mieszana (współwystępowanie obu typów).

Tabela 1.1. Fenotypy otyłości

Fenotyp	NWO	MONW	MHO	MUO
BMI [kg/m ²]	18,5–25	18,5–25	≥ 30	≥ 30
% FM	M ≥ 23,5 K ≥ 29,2	≥ 30	≥ 30	≥ 30
Skład ciała	niska FFM, wyższa niż normalna całkowita zawartość FM	wysoka zawartość VFM, niska FFM	mniejsza zawartość VFM w porównaniu do MUO	depozyt tkanki tłuszczowej głównie w formie VFM
Uwaga	brak konsensusu dla definicji, kryteriów diagnostycznych i rekomendacji terapeutycznych w odniesieniu do fenotypu otyłości			

BMI (*body mass index*) – wskaźnik wagowo-wzrostowy, wskaźnik masy ciała; FFM (*fat-free mass*) – beztłuszczowa masa ciała; FM (*fat mass*) – tkanka tłuszczowa; K – kobiety; M – mężczyźni; MHO (*metabolically healthy obese*) – metabolicznie zdrowa otyłość; MONW (*metabolically obese normal-weight*) – metaboliczna otyłość z prawidłową masą ciała; MUO (*metabolically unhealthy obese*) – metabolicznie niezdrowa otyłość; NWO (*normal-weight obese*) – otyłość z prawidłową masą ciała; VFM (*visceral fat mass*) – wisceralna tkanka tłuszczowa



METODY DIAGNOSTYCZNE OTYŁOŚCI

dr n. med. Małgorzata Moszak

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych
oraz Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

2.1. Pomiary i wskaźniki antropometryczne	23
2.2. Ocena składu ciała	23
2.3. Interpretacja wyników pomiarów antropometrycznych i składu ciała . .	24
2.4. Nowe wskaźniki w diagnostyce otyłości	24
2.5. Algorytm postępowania diagnostycznego w otyłości	24
2.6. Diagnostyka powikłań otyłości	24

2. Metody diagnostyczne otyłości

2.1. Pomiary i wskaźniki antropometryczne

- Masa ciała, wzrost.
- BMI – najprostszy, najpowszechniej wykorzystywany wskaźnik obliczany ze wzoru: masa ciała [kg]/wzrost² [m²].
- Obwód talii (waist circumference, WC) – pomiar dokonywany po kilku naturalnych oddechach, w połowie odległości pomiędzy dolnym brzegiem łuku żebrowego a górną krawędzią grzebienia kości biodrowej w linii pachowej środkowej.
- Obwód bioder (hip circumference, HC) – mierzony w miejscu największej wypukłości mięśni pośladkowych (na wysokości krętarzy większych kości udowej).
- WHR – obliczany ze wzoru: WC [cm]/HC [cm] – wskaźnik dystrybucji tkanki tłuszczowej w organizmie, pozwalający na różnicowanie typu otyłości gynooidalnej i androidalnej; aktualnie coraz rzadziej wykorzystywany w praktyce klinicznej.

2.2. Ocena składu ciała

Ocena składu ciała stosowana jest w celu lepszego poznania skali otyłości oraz dla dokładniejszej oceny przebiegu leczenia otyłości:

- metoda dwufotonowej/dwukwantowej absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego (dual energy X-ray absorptiometry, DXA) – metoda wykorzystująca zjawisko osłabiania wiązki promieniowania jonizującego, przechodzącego przez tkanki o różnej gęstości; z uwagi na kosztowność oraz konieczność poddawania pacjenta niskim dawkom promieniowania rentgenowskiego aktualnie zastępowana w praktyce klinicznej przez inne metody;
- pletyzmografia wypieranego powietrza (air displacement plethysmography, ADP) – metoda densytometryczna oparta na tych samych zasadach co ważenie hydrostatyczne, ale wykorzystująca wypór powietrza zamiast pomiaru objętości wypartej wody; metoda nieinwazyjna, szybka i łatwa do przeprowadzania, ale wymagająca zastosowania specjalistycznej aparatury;
- tomografia komputerowa (computed tomography, CT) – metoda wykorzystująca promienie elektromagnetyczne (rentgenowskie) w celu uzyskania tomograficznych obrazów narządów wewnętrznych;
- rezonans magnetyczny (magnetic resonance imaging, MRI) – metoda wykorzystująca zjawisko magnetycznego rezonansu jądrowego w celu obrazowania obiektów z wnętrza organizmu;

- pomiar elektrycznego przewodnictwa ustroju (total body electrical conductivity, TOBEC) – metoda wykorzystuje różnicę w przewodnictwie elektrycznym poszczególnych tkanek (uwodnionych i niewodnionych);
- metoda bioimpedancji elektrycznej (bioelectrical impedance analysis, BIA) – z uwagi na niskie koszty, krótki czas badania i łatwość interpretacji wyników aktualnie najpowszechniejsza metoda. BIA wykorzystuje pomiar oporu elektrycznego, na który składa się reaktancja i rezystancja tkanek miękkich, przez które przepuszczany jest prąd elektryczny o bardzo niskim natężeniu. Pozwala na przeanalizowanie wielu komponent składu ciała, m.in. zawartości: tkanki tłuszczowej, masy mięśniowej, wisceralnej tkanki tłuszczowej, protein, minerałów budujących kośćce oraz stopnia nawodnienia pacjenta;
- ocena fałdów skórno-tłuszczowych za pomocą kalipera (fałdomierz, cyrkiel Harpendena) – z uwagi na duże ryzyko błędów pomiarowych oraz dostępność wygodniejszych technik diagnostycznych metoda nie znajduje zastosowania w praktyce klinicznej.

2.3. Interpretacja wyników pomiarów antropometrycznych i składu ciała

Zobacz: tabela 2.1.

2.4. Nowe wskaźniki w diagnostyce otyłości

Zobacz: tabele 2.2., 2.3. i 2.4.

2.5. Algorytm postępowania diagnostycznego w otyłości

Zobacz: rycina 2.1.

2.6. Diagnostyka powikłań otyłości

Rozpoznaniu otyłości powinna towarzyszyć wnikliwa ocena ryzyka rozwoju powikłań wynikających z nadmiernej masy ciała, dlatego:

- u wszystkich pacjentów z BMI ≥ 30 kg/m² należy przeprowadzać wywiad w kierunku występowania powikłań otyłości, m.in: choroby wieńcowej, zespołu bezdechu sennego, kamicy pęcherzyka żółciowego, zmian zwyrodnieniowych kręgosłupa oraz stawów biodrowych i kolanowych, żyłaków kończyn dolnych i obrzęków,
- dodatkowo kobiety w wieku rozrodczym należy zapytać o regularność, długość i czas trwania cykli miesięczkowych, a mężczyźni – o ewentualne problemy z erekcją,

Tabela 2.1. Interpretacja wyników pomiarów antropometrycznych i składu ciała

BMI	
Dorośli:	
– BMI ≥ 25 kg/m ² – nadwaga	
– BMI ≥ 30 kg/m ² – otyłość	
Dzieci i młodzież:	
– BMI w zakresie 90.–97. centyla – nadwaga	
– BMI > 97. centyla – otyłość	
Czynniki wpływające na przeszacowanie lub niedoszacowanie to np. stan nawodnienia pacjenta (np. dializa, niewydolność serca, stosowanie diuretyków), atletyczna lub bardzo drobna budowa ciała, występowanie sarkopenii, stopień wytrenowania, podeszły wiek	
WC	
Wg IDF otyłość trzewną rozpoznaje się w poszczególnych grupach etnicznych wówczas, gdy:	
– u Europejczyków WC ≥ 94 cm (M) i ≥ 80 cm (K)	
– u mieszkańców Azji Pd. i Chin WC ≥ 90 cm (M) i ≥ 80 cm (K)	
– u Japończyków WC ≥ 85 cm (M) i ≥ 90 cm (K)	
U dzieci WC > 90. centyla dla odpowiedniej płci i wieku – otyłość trzewna	
WHR	
$\geq 0,8$ (K) i $\geq 1,0$ (M) – otyłość androidalna	
$\leq 0,8$ (K) i $\leq 1,0$ (M) – otyłość gynoidalna	
CT	
Pole tłuszczu trzewnego > 100 cm ² – otyłość wisceralna	
BIA	
FM [%]	<p>K: w zależności do przedziału wiekowego</p> <p>M: w zależności do przedziału wiekowego</p> <p>15% 20% 25% 30% 35% 40% 45%</p> <p>5% 10% 15% 20% 25% 30% 35%</p> <p>niedożywienie norma nadwaga otyłość</p>
VFM	1–12 – poziom normalny 13–59 – poziom podwyższony
TBW [%]	K: 45 do 60%; M: 50 do 65%

BIA (bioelectrical impedance analysis) – metoda bioimpedancji elektrycznej; BMI (body mass index) – wskaźnik wagowo-wzrostowy, wskaźnik masy ciała; CT (computed tomography) – tomografia komputerowa; FM (fat mass) – tkanka tłuszczowa; IDF (International Diabetes Federation) – Międzynarodowa Federacja Cukrzycy; K – kobiety; M – mężczyźni; TBW (total body water) – całkowita zawartość wody w organizmie; VFM (visceral fat mass) – wisceralna tkanka tłuszczowa; WC (waist circumference) – obwód talii; WHR (waist-hip ratio) – wskaźnik talia-biodro

Tabela 2.2. Nowe wskaźniki w diagnostyce otyłości

Wskaźnik	Uwagi
<p>BAI $BAI = [(HC / (\text{wysokość} \times \sqrt{(\text{wysokość})}) - 18$ <i>HC [cm]; wysokość [m]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - w porównaniu do BMI cechuje się wyższą dokładnością oraz lepszą korelacją z wynikami pomiarów uzyskanymi przy użyciu DXA - interpretacja w odniesieniu do płci, wieku oraz przynależności etnicznej - umożliwia prognozowanie ryzyka rozwoju powikłań otyłości (szczególnie CVD) - wymaga dalszej walidacji - interpretacja – patrz tabela 2.3.
<p>VAI $VAI = [WC / (36,58 + (1,8 \times BMI))] \times (TG / 0,81) \times (1,52 / HDL)$ K: $VAI = [WC / (36,58 + (1,8 \times BMI))] \times (TG / 0,81) \times (1,52 / HDL)$ M: $VAI = [WC / (39,68 + (1,8 \times BMI))] \times (TG / 1,03) \times (1,31 / HDL)$ <i>WC [cm], BMI [kg/m²]</i> <i>TG, HDL [mmol/l]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - użyteczny w ocenie dysfunkcji VFM - prognozowanie ryzyka CVD u pacjentów bez cech zespołu metabolicznego - szczególnie przydatny w grupie pacjentów z BMI < 40 kg/m², kobiet z PCOS oraz osób z chorobami tarczycy, akromegalią i hiperprolaktynemią - brak zastosowania dla pacjentów z otyłością olbrzymią, ostrą hipertrójglicydemią, < 16. r.ż. i stosujących fibraty - interpretacja – patrz tabela 2.4.
<p>ABSI $ABSI = BMI [kg/m^2]^{2/3} \times \text{wysokość [m]}^{1/2}$</p>	<ul style="list-style-type: none"> - niezależnie od BMI koreluje z ilością VFM, ryzykiem CVD, sztywnością naczyń krwionośnych
<p>LAP M: $LAP = (WC - 65) \times (TG)$ K: $LAP = (WC - 58) \times TG$ <i>WC [cm]; TG [mM]</i></p>	<ul style="list-style-type: none"> - potencjalny predyktor zespołu metabolicznego, - wymaga walidacji w populacji kaukaskiej

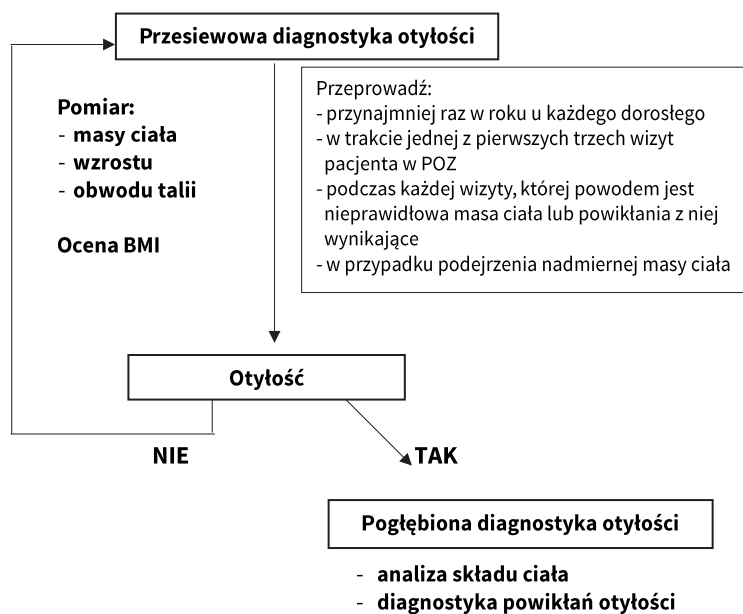
ABSI (a body shape index) – wskaźnik kształtu ciała; BAI (body adiposity index) – wskaźnik procentowej zawartości tkanki tłuszczowej; BMI (body mass index) – wskaźnik wagowo-wzrostowy, wskaźnik masy ciała; CVD (cardiovascular diseases) – choroby układu sercowo-naczyniowego; DXA (dual energy X-ray absorptiometry) – dwukwantowa absorpcjometria promieniowania rentgenowskiego; HC (hip circumference) – obwód bioder; HDL (high-density lipoproteins) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; K – kobiety; LAP (lipid accumulation product) – produkt akumulacji lipidów; M – mężczyźni; PCOS (polycystic ovary syndrome) – zespół policystycznych jajników; TG – trójglicerydy; VAI (visceral adiposity index) – wskaźnik wisceralnej tkanki tłuszczowej; VFM (visceral fat mass) – wisceralna tkanka tłuszczowa; WC (waist circumference) – obwód talii

Tabela 2.3. Interpretacja wskaźnika procentowej zawartości tkanki tłuszczowej (body adiposity index, BAI) dla kobiet i mężczyzn w odniesieniu do wieku

Płeć	Wiek	Niedowaga	Norma	Nadwaga	Otyłość
Kobiety	20–39	< 21%	21–33%	> 33%	> 39%
	40–59	< 23%	23–35%	> 35%	> 41%
	60–79	< 25%	25–38%	> 38%	> 43%
Mężczyźni	20–39	< 8%	8–21%	> 21%	> 26%
	40–59	< 11%	11–23%	> 23%	> 29%
	60–79	< 13%	13–25%	> 25%	> 31%

Tabela 2.4. Punkty odcięcia dysfunkcji tkanki tłuszczowej (adipose tissue disfunction, ATD) zaproponowane przez Amata i wsp.

Grupa wiekowa [lata]	Brak ATD	Łagodne ATD	Średnie ATD	Ostre ATD
< 30	≤2,52	2,53–2,58	2,59–2,73	> 2,73
≥ 30 i < 42	≤2,23	2,24–2,53	2,54–3,12	> 3,12
≥ 42 i < 52	≤1,92	1,93–2,16	2,17–2,77	> 2,77
≥ 52 i < 66	≤1,93	1,94–2,32	2,32–3,25	> 3,25
≥ 66	≤2,00	2,01–2,41	2,42–3,17	> 3,17



Rycina 2.1. Algorytm postępowania diagnostycznego w otyłości (na podstawie wytycznych Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością pt. „Zasady postępowania w nadwadze i otyłości w praktyce lekarza rodzinnego”)

- ponadto u pacjentów chorujących na otyłość z podejrzeniem zaburzeń psychologiczno-psychiatrycznych, m.in. depresji, dokonać należy wstępnej diagnostyki depresji za pomocą skali Becka lub szpitalnej skali lęku i depresji (hospital anxiety and depression scale, HADS).

Mając na względzie istotne ryzyko rozwoju powikłania otyłości, konieczna jest również diagnostyka przesiewowa w kierunku:

- stanów przedcukrzycowych i cukrzycy typu 2 (pomiar stężenia glukozy i insuliny na czczo, próba obciążenia glukozą – OGTT (oral glucose tolerance test –

doustny test obciążenia glukozą) z oznaczeniem stężenia glukozy oraz insuliny w 60. i 120. minucie),

- zaburzeń gospodarki lipidowej (oznaczenia poziomu TC (total cholesterol – cholesterol całkowity), LDL (low-density lipoproteins – lipoproteiny o niskiej gęstości), HDL (high-density lipoproteins – lipoproteiny o wysokiej gęstości), TG (trójglicerydy) we krwi),
- nadciśnienia tętniczego,
- chorób sercowo-naczyniowych (wywiad, badanie przedmiotowe, badania laboratoryjne – wg wytycznych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego).

W przypadku braku aktualnych badań laboratoryjnych (morfologia, TSH (thyroid-stimulating hormone – hormon tyreotropowy, tyreotropina), poziomy aminotransferaz wątrobowych, kwasu moczowego, kreatyniny, Na, K, badanie ogólne moczu) wskazane jest ich przeprowadzenie w momencie rozpoznania otyłości.

Zaleca się, by oznaczenia stężeń w surowicy krwi: glukozy na czczo, profilu lipidowego, kwasu moczowego, AST (aspartate transaminase, aspartate aminotransferase – aminotransferaza asparaginianowa) i ALT (alanine aminotransferase, alanine transaminase – aminotransferaza alaninowa) oraz kreatyniny wykonywać przynajmniej raz na 2 lata w przypadku otyłości I stopnia oraz co najmniej raz w roku w przypadku otyłości II i III stopnia.

Jeśli w trakcie badania przedmiotowego lub podmiotowego pojawia się podejrzenie istnienia innych chorób, zaburzeń lub powikłań otyłości (np. chorób nowotworowych), należy zlecić inne badania dodatkowe.

Piśmiennictwo

1. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. Metabolic syndrome--a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006;23(5):469–80.
2. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol.* 2014;2014:730827.
3. Bergman RN, Stefanovski D, Buchanan TA, et al. A better index of body adiposity. *Obesity.* 2011;19(5):1083–9.
4. Blüher M. Metabolically healthy obesity. *Endocr Rev.* 2020;41(3):1–16.
5. Brończyk-Puzoń A, Koszowska A, Bieniek J. Podstawowe pomiary antropometryczne i pochodne wskaźniki w poradnictwie dietetycznym – część pierwsza. *Piel Zdr Publ.* 2018;8(3):217–22.
6. Bucyk B, Tupikowska M, Bednarek-Tupikowska G. Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznej otyłości z prawidłową masą ciała (MONW). *Endokrynol Otył Zab Przem Mat.* 2009;5(4):226–32.
7. Cembrowska P, Stefańska A, Odrowąż-Sypniewska G. Obesity phenotypes: normal-weight individuals with metabolic disorders versus metabolically healthy obese. *Med Res J.* 2016;1(3):95–9.
8. Chang KT, Chen CH, Chuang HH, et al. Which obesity index is the best predictor for high cardiovascular disease risk in middle-aged and elderly population? *Arch Gerontol Geriatr.* 2018;78:165–70.
9. De Lorenzo A, Soldati L, Sarlo F, Calvani M, Di Lorenzo N, Di Renzo L. New obesity classification criteria as a tool for bariatric surgery indication. *World J Gastroenterol.* 2016;22:681–703.

10. Dżygadło B, Łepecka-Klusek C, Pilewski B. Use of bioelectrical impedance analysis in prevention and treatment of overweight and obesity. *Probl Hig Epidemiol.* 2012;93(2):274–80.
11. Gažarová M, Galšneiderová M, Mečiarová L. Obesity diagnosis and mortality risk based on a body shape index (ABSI) and other indices and anthropometric parameters in university students. *Rocz Panstw Zakł Hig.* 2019;70(3):267–75.
12. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. IDF; 2006, <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idf-consensus-worldwide-definition-of-the-metabolic-syndrome.html> (data dostępu: 3.01.2020).
13. Ji M, Zhang S, An R. Effectiveness of A Body Shape Index (ABSI) in predicting chronic diseases and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2018;19(5):737–59.
14. Koszowska A, Brończyk-Puzoń A. Podstawowe pomiary antropometryczne i pochodne wskaźniki w poradnictwie dietetycznym – część druga. *Piel Zdr Publ.* 2018;8(4):297–303.
15. Lizak D, Budzowski A, Seń M, Czarny W. Przegląd antropometrycznych mierników otyłości ciała stosowanych w diagnozowaniu otyłości. *Hygeia Public Health.* 2016;51(2):124–33.
16. Olszanecka-Glinianowicz M, Godycki-Ćwirko M, Lukas W, et al. Zasady postępowania w nadwadze i otyłości w praktyce lekarza rodzinnego. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością. *Lekarz Rodz.* 2017;3(wyd. specj.):1–56.
17. WHO Expert Consultation. Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. *Lancet.* 2004;363(9403):157–63.



SYTUACJE KLINICZNE, KTÓRE MOGĄ PROWADZIĆ DO ROZWOJU OTYŁOŚCI

dr n. med. Magdalena Ignaszak-Szczepaniak

Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

**dr n. med. Katarzyna Musialik, dr n. med. Marta Pelczyńska,
dr n. med. Ewa Miller-Kasprzak**

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych
oraz Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

3.1. Otyłość uwarunkowana genetycznie	31
3.1.1. Otyłość monogenowa	31
3.1.2. Otyłość związana z zespołami genetycznymi	31
3.1.3. Genetyczne predyspozycje do rozwoju otyłości	32
3.2. Otyłość uwarunkowana zaburzeniami hormonalnymi	33
3.2.1. Niedoczynność tarczycy	34
3.2.2. Zespół policystycznych jajników	35
3.2.3. Hipogonadyzm	35
3.2.4. Zespół Cushinga	36
3.2.5. Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej	37
3.2.6. Niedobór hormonu wzrostu	38
3.2.7. Hiperinsulinemia w przebiegu neuroendoksynnego guza trzustki	38
3.2.8. Rzekoma niedoczynność przytarczyc	38
3.3. Otyłość spowodowana stosowaniem środków farmakologicznych	39
3.3.1. Leki pobudzające łaknienie prowadzące do przyjmowania zwiększonej ilości pokarmu	39
3.3.2. Leki zmniejszające wydatek energetyczny	39
3.4. Podsumowanie	39

3. Sytuacje kliniczne, które mogą prowadzić do rozwoju otyłości

Otyłość może towarzyszyć różnym stanom chorobowym bądź z nich wynikać. W piśmiennictwie stany, o których mowa, nazywane były otyłością wtórną. Obecnie odступujemy od tej nomenklatury, ponieważ otyłość nie jest odrębną jednostką chorobową, a raczej stanem, który towarzyszy innym zaburzeniom klinicznym. Niewątpliwie jednak przed wdrożeniem leczenia otyłości należy sprawdzić, czy nie jest ona konsekwencją innych chorób, które wymagają wdrożenia swoistej dla siebie diagnostyki i terapii.

Otyłość, wtórnie do innych stanów klinicznych, występuje w:

- przypadku mutacji w obrębie sekwencji pojedynczych genów zaangażowanych w regulację metabolizmu oraz w powiązaniu z zespołami uwarunkowanymi genetycznie,
- niektórych zaburzeniach endokrynologicznych,
- chorobach organicznych podwzgórza,
- sytuacjach klinicznych wywołanych przyczyną jatrogeną.

3.1. Otyłość uwarunkowana genetycznie

Diagnostyka genetyczna pozwala zróżnicować otyłość spowodowaną hiperalimentacją oraz otyłość o podłożu genetycznym.

W uwarunkowanych genetycznie zespołach, oprócz otyłości, występuje szereg patognomonicznych objawów ułatwiających postawienie prawidłowej diagnozy.

Wyróżniamy otyłość monogenową związaną z mutacjami w obrębie sekwencji jednego z genów powiązanych z regulacją metabolizmu oraz otyłość związaną z konkretnymi zespołami uwarunkowanymi genetycznie. Ponadto zmiany w sekwencji różnych genów o charakterze polimorfizmu powodują, że pacjent może wykazywać genetyczne predyspozycje do rozwoju otyłości.

3.1.1. Otyłość monogenowa

Różne sposoby dziedziczenia: mutacja genu leptyny lub genu receptora typu 4 melanokortyny (melanocortin 4 receptor, MC4R) – posiadające ją osoby charakteryzuje: hiperfagia, zwiększona gęstość mineralna kości, prawidłowa czynność organów neuroendokrynnych, prawidłowe tempo przemiany materii oraz obniżone ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego (NT).

3.1.2. Otyłość związana z zespołami genetycznymi

- Sposób dziedziczenia autosomalny dominujący:
 - osteodystrofia Albrighta – związana jest z postzygotycznymi mutacjami genu *GNAS1* (chromosom 20), zaangażowanego w wewnątrzkomórkowe

przeżywalność zależna od białek G. Na obraz kliniczny choroby składają się: dysplazja kości – często żuchwy, plamy typu „kawa z mlekiem” na skórze, przedwczesne dojrzewanie płciowe, niski poziom wapnia we krwi, wysoki poziom fosforanów we krwi, kołatanie serca, niepokój, nadpobudliwość nerwowo-mięśniowa. Osteodystrofia Albrighta często współtowarzyszy również niedoczynność tarczycy oraz nadczynność nadnerczy;

- rodzinna miejscowa lipodystrofia Dunningana – spowodowana mutacją genu kodującego laminę A i C (lamin A, C, LMNA) na chromosomie 1q21–22. Osoby z lipodystrofią Dunningana cechuje: nadmierne nagromadzenie się tkanki tłuszczowej w obrębie twarzy, szyi oraz w jamie brzusznej, nasilony trądzik, *acanthosis nigricans*, dystrofia mięśniowa, kardiomiopatia, zaburzenia przewodnictwa – migotanie przedsionków, insulinooporność, wysokie stężenie trójglicerydów, niskie stężenia cholesterolu HDL, stłuszczenie wątroby, cukrzyca;
- zespół Pradera-Williego – stanowi najczęstszą genetycznie uwarunkowaną przyczynę otyłości. Zwykle spowodowany jest częściową utratą (delecją) długiego ramienia chromosomu 15. Osoby dotknięte tym syndromem charakteryzują się: niskim wzrostem, małymi dłońmi i stopami, słabym napięciem mięśniowym, hipogonadyzmem, osteoporozą, upośledzeniem umysłowym, nadmierną sennością, ciągłym niepokonanym głodem.
- Sposób dziedziczenia autosomalny recesywny:
 - zespół Bardeta-Biedla (Bardet-Biedl syndrome, BBS) – chorzy charakteryzują się: retinopatią barwnikową, polidaktylią pozaosiową, długą rynienką podnosową (*philtrum*), opóźnionym rozwojem umysłowym, hipogonadyzmem, może u nich wystąpić niewydolność nerek, a także ślepota. Pod względem genetycznym zespół Bardeta-Biedla jest schorzeniem heterogennym dotyczącym różnych genów (*BBS1*, *BBS2*, *ARL6/BBS3*, *BBS4*, *BBS5*, *BBS7*, *TTC8/BBS8*, *BBS10*, *TRIM32/BBS11*, *BBS12*, *CCDC28B*, *CEP290*, *TMEM67*, *MKS1*, *MKKS*). Fenotypowo pacjenci z BBS mogą niewiele różnić się od swoich rówieśników;
 - zespół Cohena – to zespół wad wrodzonych spowodowany mutacją w genie *COH1* w locus 8q22. Fenotypowo chorzy z tym zespołem charakteryzują się: mikrognacją, mikroftalmią, krótką rynienką podnosową, wysoko sklepionym podniebieniem, atrofią nerwu wzrokowego, szczeliną tęczęwki lub siatkówki, zezem, oczopląsem. Występuje u nich także opóźnienie umysłowe.

3.1.3. Genetyczne predyspozycje do rozwoju otyłości

Predyspozycje do rozwoju otyłości mają charakter wielogenowy i są najczęstszym powodem występowania nadmiernej masy ciała u pacjentów. U podłoża genetycznej predyspozycji do rozwoju otyłości leżą zmiany w sekwencji genów nazywane polimorfizmami. Jedną z najczęstszych zmian występujących w genomie jest polimorfizm pojedynczego nukleotydu (single nucleotide polymorphism, SNP). Dotychczas opisano powiązanie licznych SNP różnych genów z występowaniem otyłości.

Jednym z najbardziej zbadanych przykładów jest SNP rs9939609 (A/T) występujący w obrębie genu podatności na otyłość (fat mass and obesity-associated gene, FTO). U osób posiadających tzw. allel ryzyka A zarówno heterozygot AT, jak i homozygot AA pod względem tego polimorfizmu stwierdzono występowanie większej masy ciała w porównaniu do osób z genotypem TT.

Przeprowadzenie badań genetycznych, szczególnie w przypadku otyłości monogenowej i powiązanej z zespołem uwarunkowanym genetycznie, wymaga skierowania pacjenta do poradni genetycznej. Od momentu postawienia diagnozy, tzn. ustalenia występowania swoistych zmian w obrębie badanych genów, pacjent powinien pozostać pod opieką poradni genetycznej, gdzie udzielone zostaną informacje dotyczące charakteru choroby oraz sposobu jej dziedziczenia, co ma duże znaczenie w przypadku planów prokreacji. Z kolei ocena występowania polimorfizmów warunkujących predyspozycję do otyłości dokonywana jest z reguły w genetycznych pracowniach diagnostycznych w ramach komercyjnego rynku usług medycznych.

Niektóre zaburzenia w działaniu genów w otyłości można leczyć, podając lek zawierający substancję, której w organizmie brakuje, np. podawanie egzogennej leptyny w związku z otyłością monogenową dotyczącą mutacji w genie kodującym leptynę. Jednak w większości przypadków to dieta, zwiększona aktywność fizyczna oraz interwencja bariatryczna stanowią zasadnicze elementy leczenia otyłości u tych chorych. Terapia opiera się głównie na zmniejszeniu kaloryczności spożywanego pokarmu oraz zwiększeniu wydatku energetycznego poprzez aktywność fizyczną. Czynniki środowiskowe odgrywają szczególną rolę w przypadku występowania predyspozycji do otyłości, ponieważ są w stanie ją często z sukcesem modulować.

3.2. Otyłość uwarunkowana zaburzeniami hormonalnymi

Zaburzenia hormonalne stanowią kilka procent przyczyn rozwoju nadwagi i otyłości. Ich występowanie należy brać pod uwagę zwłaszcza u otyłych dzieci z cechami dysmorficznymi, niskorosłością i opóźnionym dojrzewaniem płciowym. Leczenie przyczynowe w przypadku stwierdzenia chorób endokrynnych stanowi podstawę postępowania terapeutycznego.

Do endokrynopatii związanych z otyłością (wg częstości występowania u dorosłych) należą:

- niedoczynność tarczycy,
- zespół policystycznych jajników,
- hipogonadyzm,
- zespół Cushinga (ZC),
- zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej,
- niedobór hormonu wzrostu (growth hormone, GH),
- hiperinsulinemia w przebiegu NET (neuroendocrine tumor – guz neuroendokrynnego) trzustki,
- rzekoma niedoczynność przytarczyc (RNP).

3.2.1. Niedoczynność tarczycy

Pierwotnie uwarunkowane zaburzenia pracy tarczycy mogą wynikać z obejmującego narząd procesu autoimmunologicznego (choroba Hashimoto), innych zapaleń tarczycy, leczenia radioaktywnym jodem bądź ze stosowania niektórych leków, m.in. amiodaronu lub związków litu. Do niedoczynności dochodzi także po całkowitym usunięciu chorobowo zmienionej tarczycy. Wtórna niedoczynność tarczycy występuje rzadko jako choroba izolowana, częściej jako jedna ze składowych zespołu wielohormonalnej niedoczynności przysadki mózgowej.

Niedoczynność tarczycy manifestuje się występowaniem nadwagi bądź otyłości. Wzrost masy ciała potęgowany jest gromadzeniem się tkanki tłuszczowej oraz wody w komórkach tkanki łącznej. Wśród innych objawów wymienia się nadmierną senność, uczucie zmęczenia, zmniejszoną tolerancję wysiłku, obniżoną temperaturę ciała, nadmierne rogowacenie skóry czy zaparcia.

W badaniach laboratoryjnych stwierdza się:

- wzrost stężenia TSH w surowicy w pierwotnej niedoczynności tarczycy, a zmniejszony poziom TSH we wtórnej niedoczynności,
- zmniejszone stężenie FT3 (free triiodothyronine – wolna trijodotyronina) i FT4 (free thyroxine – wolna tyroksyna) w surowicy,
- zwiększone stężenie przeciwciał przeciw tarczycowym (głównie anti-TPO (anti-thyroid peroxidase antibodies – przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie) i/lub anti-Tg (anti-thyroglobulin antibodies – przeciwciała przeciwko tyreoglobulinie)) w przypadku niedoczynności spowodowanej autoimmunologiczną chorobą tarczycy (autoimmune thyroid disease, AITD),
- zwiększenie stężenia cholesterolu całkowitego i frakcji LDL oraz triglicerydów.

Za obniżoną pracę gruczołu tarczowego odpowiadają także uwarunkowania genetyczne. U osób z nadmierną masą ciała stwierdza się zmniejszoną ekspresję genów kodujących receptory związane z funkcjonowaniem tarczycy (receptor dla hormonu tyrotropowego – thyroid-stimulating hormone receptor, TSHR, oraz thyriod hormon receptor $\alpha 1$, TR- $\alpha 1$) w trzewnej i podskórnej tkance tłuszczowej. W badaniach naukowych zaobserwowano odwrotność tego zjawiska przejawiającą się normalizacją poziomu TSH i stężenia FT3 w przypadku istotnej redukcji masy ciała, połączonej ze zmniejszeniem zawartości tkanki tłuszczowej. Zjawisko to może świadczyć o wpływie adipocytów na pracę tarczycy. Kolejnym czynnikiem przemawiającym za tymi oddziaływaniami są niedawno odkryte receptory tyreotropowe w komórkach tkanki tłuszczowej. Sugeruje to uczestnictwo TSH w regulacji procesów metabolicznych oraz wydatków energetycznych. Innym łącznikiem pomiędzy hormonami tarczycy a masą ciała jest leptyna, tj. hormon produkowany przez komórki tkanki tłuszczowej. Istnieje hipoteza, że leptyna, której podwyższone stężenie często obserwowane jest w otyłości, może modyfikować przysadkową produkcję TSH, co dodatkowo potwierdza dodatnia korelacja pomiędzy tymi hormonami. Tym samym, w przypadku zdiagnozowania niedoczynności tarczycy, istotnym jest, aby możliwie najszybciej włączyć terapię lewotyroksyną.

3.2.2. Zespół policystycznych jajników

Jedną z najczęstszych endokrynopatii związanych z otyłością u kobiet jest zespół policystycznych jajników (PCOS). Kryteria diagnostyczne tego zespołu (tzw. kryteria rotterdamskie) obejmują: policystyczną morfologię jajników w badaniu ultrasonograficznym (USG), zaburzenia miesiączkowania i owulacji oraz hiperandrogenizm objawiający się nadmiernym owłosieniem typu męskiego, trądzikiem czy łysieniem androgenowym. Otyłość dotyczy 50% do 70% kobiet z PCOS. W porównaniu do kobiet zdrowych pacjentki z PCOS szybciej przybierają na wadze już od okresu dojrzewania, częściej przejawiają zaburzenia adaptacyjne i depresyjne. Etiologia otyłości w PCOS nie jest w pełni poznana. Podkreśla się m.in. związek ze zwiększoną produkcją estrogenów i androgenów oraz udział czynników genetycznych.

Z jednej strony kobiety z PCOS często mają podwyższoną masę ciała, z drugiej – sama otyłość (zwłaszcza centralna) może predysponować do wystąpienia lub nasilenia objawów PCOS poprzez mechanizmy związane z insulinoopornością i hiperinsulinemią. Nadmiar insuliny skutkuje rozwojem hiperandrogenizmu poprzez aktywację proliferacji komórek tekalnych pęcherzyków jajnikowych. Wysoki poziom androgenów z kolei upośledza obwodowy wychwyt insuliny i prowadzi do pogłębienia insulinooporności oraz odkładania trzewnej tkanki tłuszczowej.

3.2.3. Hipogonadyzm

Hipogonadyzm to zespół objawów klinicznych spowodowanych dysfunkcją gonad, tj. jajników lub jąder, co skutkuje zmniejszonym wydzielaniem hormonów płciowych (estrogenów u kobiet, androgenów u mężczyzn). Przyczyną hipogonadyzmu mogą być zaburzenia czynności podwzgórza bądź przysadki (hipogonadyzm wtórny), jak również wrodzony brak bądź uszkodzenie funkcji gonad (np. w wyniku urazu lub radioterapii) oraz zespoły chorobowe spowodowane mutacją genetyczną (np. zespół Turnera, Klinefeltera), określane jako hipogonadyzm pierwotny. Hipogonadyzm może być także skutkiem stosowania glikokortykosteroidów (GKS), środków anaboliczno-androgennych, nadużywania narkotyków, alkoholu. Znaczny spadek poziomu hormonów płciowych obserwuje się wraz ze starzeniem się organizmu, tj. u kobiet w okresie menopauzalnym oraz u mężczyzn w starszym wieku. Niedobór zarówno estrogenów, jak i testosteronu wiąże się z ryzykiem wystąpienia otyłości.

Estrogeny odgrywają wiodącą rolę w utrzymaniu prawidłowej masy ciała, jak również właściwej dystrybucji tkanki tłuszczowej, kontrolują pobór pokarmu, apetyt i wydatek energetyczny. Ich prawidłowe wydzielanie w okresie reprodukcyjnym decyduje o prawidłowym rozkładzie tkanki tłuszczowej z charakterystyczną jej kumulacją w piersiach oraz tkance podskórnej okolicy udowo-pośladkowej, wpływając korzystnie na zdrowie kardiometaboliczne. Niedobór estrogenów, do którego dochodzi po menopauzie, skutkuje zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej oraz zmienia jej dystrybucję, dodatkowo spada masa mięśniowa. Ryzyko wystąpienia otyłości jest 5 razy wyższe w porównaniu do populacji kobiet przed menopauzą. Rozwijająca się otyłość brzuszna jest wynikiem względnego nadmiaru androgenów w stosunku do estrogenów oraz zmniejszenia produkcji SHBG (sex hormone binding globulin – globulina wiążąca hormony płciowe).

Te hormonalne zmiany mają związek ze zwiększeniem ilości tkanki tłuszczowej trzewnej, co skutkuje zmniejszeniem wrażliwości na insulinę, hiperinsulinemią, zwiększeniem produkcji cytokin prozapalnych i adipokin. Konsekwencją są zaburzenia kardiometaboliczne: cukrzyca typu 2, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, zespół metaboliczny, jak również choroby nowotworowe (rak endometrium, rak piersi i jelita grubego) czy osteoporoza. Zalecana w tym okresie hormonalna terapia menopauzalna nie zwiększa wagi, co więcej – może przyczynić się do redukcji trzewnej tkanki tłuszczowej oraz zwiększyć pozatłuszczową masę ciała. Najważniejsza jednak jest właściwie zbilansowana dieta i regularna aktywność fizyczna.

Hipogonadyzm wieku dorosłego u mężczyzn objawia się, poza otyłością, zaburzeniami w sferze seksualnej, zmniejszeniem masy i siły mięśniowej, niepłodnością oraz znacznym spadkiem energii życiowej. Zmniejszenie produkcji testosteronu wiąże się z redystrybucją tkanki tłuszczowej i zwiększonym ryzykiem wystąpienia otyłości brzusznej oraz zmniejszeniem beztłuszczowej masy ciała. Z drugiej strony sama otyłość wiąże się ze zmniejszeniem poziomu androgenów m.in. w wyniku zwiększenia konwersji testosteronu do estradiolu (poprzez zwiększenie aktywności aromatazy w tkance tłuszczowej), deaktywacji dihydrotestosteronu, zmniejszenia produkcji SHBG w wątrobie (na skutek hiperinsulinemii), zmniejszenia produkcji testosteronu w wyniku supresji GnRH (gonadotropin-releasing hormone – hormon uwalniający gonadotropinę) – wpływ m.in. hiperleptynemii i adipokin. U pacjentów z BMI > 35 kg/m² obniżenie poziomu testosteronu wynosi nawet 50%. Redukcja masy ciała poprzez modyfikację stylu życia wiąże się z istotnym zwiększeniem poziomu testosteronu, jest podstawą w terapii hipogonadyzmu wieku dorosłego. U pacjentów ze wskazaniami do zastosowania terapii zastępczej testosteron wspomaga redukcję wagi i zwiększa pozatłuszczową masę ciała oraz poprawia gęstość mineralną kości.

3.2.4. Zespół Cushinga

Jednym z najbardziej charakterystycznych objawów hiperkortyzolemii jest otyłość. Zespół Cushinga rozwija się w przypadku nadmiernej produkcji kortyzolu (endogenny ZC) bądź stosowania leków glikokortykosteroidowych. W chorobie Cushinga zwiększone wydzielanie hormonu adrenokortykotropowego (adrenocorticotropic hormone, ACTH) przez gruczolak przysadki mózgowej stymuluje korę nadnerczy do wzmożonej produkcji kortyzolu.

Niezależnie od etiologii hiperkortyzolemia doprowadza do rozwoju otyłości z charakterystycznym centralnym rozmieszczeniem tkanki tłuszczowej w obrębie tułowia oraz karku i twarzy, jak również do zaników mięśni kończyn i miopatii, ścieńczenia skóry, skłonności do siniaczenia, powstawania ciemnoczerwonych, szerokich rozstępów na skórze brzucha, bioder i ud. U chorych obserwuje się częstsze występowanie nadciśnienia tętniczego, cukrzycy typu 2, incydentów zakrzepowo-zatorowych, osteoporozy i depresji. Mężczyźni skarżą się na zaburzenia libido i impotencję. Z kolei u kobiet towarzyszący chorobie Cushinga hiperandrogenizm przyczynia się do zaburzeń miesiączkowania, wzmożonego łojotoku, zmian trądzikowych i hirsutyizmu. Objawy te występujące razem z zespołem metabolicznym mogą przypominać zespół policystycznych jajników.

Kortyzol wpływa na gromadzenie tkanki tłuszczowej oraz jej mobilizację, hamuje antylipolityczne działanie insuliny, jak również stymuluje uwalnianie kwasów tłuszczowych w odpowiedzi na katecholaminy. Wykazano, że u osób chorujących na otyłość prostą występuje nieznacznie zwiększona produkcja kortyzolu. Adipocyty trzewnej tkanki tłuszczowej wykazują większą niż podskórna tkanka tłuszczowa ekspresję lipazy lipoproteinowej indukowanej przez kortyzol oraz większą ilość receptorów glikokortykosteroidowych, co uzasadnia występowanie hiperkortyzolemii czynnościowej, obserwowanej przede wszystkim u pacjentów z otyłością trzewną.

Ze względu na niską częstość występowania endogennego ZC w populacji osób chorujących na otyłość (< 1%) diagnostyka w kierunku hiperkortyzolemii powinna obejmować wyłącznie pacjentów z centralną lokalizacją tkanki tłuszczowej i charakterystycznym obrazem klinicznym. Należy ją rozważyć szczególnie u pacjentów przed planowanym leczeniem bariatrycznym. Diagnostykę ZC należy rozpocząć od testów potwierdzających nadmierne wydzielanie kortyzolu po uprzednim wykluczeniu stosowania przez pacjenta GKS. Zalecanymi badaniami w tym zakresie są: nocny/krótki test hamowania 1 mg deksametazonu (preferowany), oznaczenie wydalania wolnego kortyzolu w dobowej zbiorce moczu czy oznaczenie późnowieczornego stężenia kortyzolu w ślinie. Kolejny etap diagnostyki z wykorzystaniem m.in. testów czynnościowych pozwala na zróżnicowanie postaci ACTH-zależnej i ACTH-niezależnej. Leczenie ZC zależne jest od przyczyny, niemniej nieodłącznym elementem terapii pozostaje odpowiednio zindywidualizowana terapia żywieniowa obejmująca zastosowanie diety umożliwiającej redukcję nadmiernej masy ciała.

3.2.5. Zaburzenia osi podwzgórzowo-przysadkowej

Do najczęstszych przyczyn upośledzających funkcję osi podwzgórze–przysadka, które mogą doprowadzić do wzrostu masy ciała, należą:

- wady rozwojowe mózgowia,
- guzy okolicy podwzgórzowo-przysadkowej (pierwotne i przerzutowe),
- stany zapalne (kiła, sarkoidoza, gruźlica, autoimmunologiczne zapalenie przysadki),
- zaburzenia naczyniowe (udar przysadki),
- przebyta radioterapia i operacje okolicy przysadki,
- urazy głowy.

Choroby tej okolicy centralnego układu nerwowego mogą manifestować się zaburzeniami endokrynologicznymi (np. moczołka prosta, hipogonadyzm, hiperpolaktynemia, wtórna niedoczynność tarczycy lub nadnerczy, ACTH-zależny zespół Cushinga), objawami związanymi ze wzrostem ciśnienia śródczaszkowego (obrzęk tarczy nerwu wzrokowego, wymioty, bóle głowy) oraz zaburzeniami neurologicznymi (senność, nadmierne pragnienie, drgawki). Dowolny proces chorobowy w okolicy podwzgórzowo-przysadkowej może zaburzyć transport statyn i liberyn z podwzgórza do przysadki, skutkując zaburzeniami funkcji przysadki. Może też dochodzić do obniżenia wrażliwości podwzgórza na czynniki hamujące na skutek wrodzonego lub nabytego defektu receptora odpowiedzialnego za odbiór zwrotnego sygnału hamującego przez komórki podwzgórza.

Nadmierny wzrost masy ciała obserwowany jest w przypadku niedoboru hormonów przysadkowych (TSH, GH) lub autonomicznego wydzielania ACTH przez guz przysadki przy zachowanej funkcji nadnerczy. Może wynikać także z uszkodzenia jąder brzuszo-przysadkowych, gdzie zlokalizowany jest ośrodek sytości w podwzgórzcu, czy z zaburzenia wydzielania TRH (thyrotropin-releasing hormone – tyreoliberyna) czy CRH (corticotropin releasing hormone – kortykoliberyna).

3.2.6. Niedobór hormonu wzrostu

Niedobór GH wynika z zaburzonej czynności komórek somatotropowych przysadki mózgowej. Hormon ten jest istotnym regulatorem składu oraz proporcji ciała w ciągu całego życia osobniczego. Zarówno u dzieci, jak i u dorosłych jego niedobór prowadzi, obok zmniejszenia dynamiki wzrastania lub całkowitego zahamowania wzrostu, do zwiększenia ilości tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenia beztłuszczowej masy ciała. U osób dorosłych dochodzi do akumulacji tkanki tłuszczowej trzewnej, co skutkuje występowaniem otyłości brzusznej. W badaniach *in vitro* wykazano, że hormon wzrostu hamuje różnicowanie się adipocytów, jak również nasila proliferację preadipocytów poprzez własne receptory bądź insulinopodobny czynnik wzrostu typu 1. Oznaczenie hormonu wzrostu należy wykonywać przede wszystkim u pacjentów z chorobami okolicy podwzgórzowo-przysadkowej. Izolowany niedobór hormonu wzrostu u osób dorosłych występuje bardzo rzadko.

3.2.7. Hiperinsulinemia w przebiegu neuroendoksylnego guza trzustki

Rzadką wtórną przyczyną nadmiernej masy ciała może być insulinoma – guz trzustki wydzielający insulinę. Jest to jeden z najczęstszych guzów neuroendokrynych tego gruczołu. Mechanizm indukowania otyłości przez wyspiaka polega na wytwarzaniu w nadmiarze insuliny, która powoduje występowanie reaktywnych hipoglikemii, objawiających się najczęściej na czczo. Napady głodu towarzyszące hipoglikemii skłaniają osoby chore do częstszego spożywania posiłków, co w przypadku opóźnienia w rozpoznaniu choroby odpowiada za nadmierny przyrost masy ciała.

3.2.8. Rzekoma niedoczynność przytarczyc

Rzekoma niedoczynność przytarczyc (RNP) jest zróżnicowaną grupą chorób charakteryzujących się opornością tkanek na parathormon (parathyroid hormone, PTH) wskutek defektu receptora dla PTH. Wyróżnia się 4 typy choroby, najczęstszym, zwanym klasycznym, jest typ 1a, u podłoża którego leżą mutacje genu *GNAS1*, kodującego podjednostkę białka G_s. Białko to uczestniczy w przekazaniu sygnału m.in. z receptora dla PTH, TSH i gonadotropin, a jego dysfunkcja powoduje oporność tkanek docelowych na ww. hormony. U osób chorych z typem 1a, które odziedziczyły mutację genu *GNAS1* od matki, dochodzi do rozwoju zaburzeń gospodarki wapniowo-fosforanowej: hipokalcemii i hiperfosfatemii przy wysokich stężeniach PTH. Typ 1a RNP manifestuje się: otyłością, niskim wzrostem, okrągłą twarzą, skróceniem palców oraz kości śródreżca i często śródstopia, hipoplazją zębów i obecnością zwapnień w tkankach miękkich.

RNP jest schorzeniem, które w praktyce klinicznej występuje bardzo rzadko (szacuje się, że są to 3 przypadki na milion osób), stąd odpowiednia diagnostyka, obejmująca oznaczanie poziomu PTH oraz parametrów gospodarki wapniowo-fosforanowej, wskazana jest wyłącznie u pacjentów chorujących na otyłość prezentujących wymienione powyżej cechy kliniczne.

3.3. Otyłość spowodowana stosowaniem środków farmakologicznych

3.3.1. Leki pobudzające łaknienie prowadzące do przyjmowania zwiększonej ilości pokarmu

Wśród leków pobudzających łaknienie wymienia się:

- leki przeciwdepresyjne, np. amitryptylina, imipramina, doksepina, mianseryna, paroksetyna, opipramol, sole litu;
- neuroleptyki klasyczne, np. chlorpromazyna, haloperidol, i atypowe, np. olanzapina, klozapina, perazylna;
- leki uspokajające: hydroksyzyna, diazepam;
- leki przeciwpadaczkowe: karbamazepina, pregabalina;
- pochodne sulfonilomocznika: gliklazyd, glikwidon, glimepiryd oraz insulino-terapia;
- hormony steroidowe: progestageny, glikokortykosteroidy.

3.3.2. Leki zmniejszające wydatek energetyczny

Do leków zmniejszających wydatek metaboliczny, a tym samym obniżających metabolizm, zalicza się β -blokery, np. atenolol, metoprolol, a także nadmierne dawki egzogennej insuliny.

3.4. Podsumowanie

Diagnostyka różnicowa przyczyn otyłości powinna uwzględniać endokrynopatie, otyłość o podłożu genetycznym oraz leki stosowane przez pacjenta. Ocena kliniczna, na którą składa się wnikliwie zebrany wywiad, w tym rodzinny, oraz badanie przedmiotowe, pozwala wstępnie oszacować prawdopodobieństwo występowania wtórnych przyczyn otyłości oraz określić zakres badań laboratoryjnych, a w wybranych przypadkach także genetycznych, celem ustalenia właściwego rozpoznania. W codziennej praktyce należy wykluczyć przede wszystkim niedoczynność tarczycy i rzadko występujący zespół Cushinga. Otyłe kobiety z zaburzeniami miesiączkowania oraz wykładnikami hiperandrogenizmu należy diagnozować pod kątem zespołu policystycznych jajników. Warto też zebrać wywiad dotyczący przyjmowanych leków, które w różnych mechanizmach mogą przyczynić się do wzrostu masy ciała.

Piśmiennictwo

1. Adamski W, Szulińska M, Bogdański P. Wtórne przyczyny otyłości. *Forum Zab Metab.* 2012;3(1):6–13.
2. Allen G, Safranek S. FFIN's clinical inquiries. Secondary causes of obesity. *Am Fam Physician.* 2011;83:972–3.
3. Álvarez-Castroa P, Sangiao-Alvarellos S, Brandón-Sandá I, Cordido F. Endocrine function in obesity. *Endocrinol Nutr.* 2011;58(8):422–32.
4. Burbridge S, Stewart I, Placzek M. Development of the neuroendocrine hypothalamus. *Compr Physiol.* 2016;6(2):623–43.
5. Castinetti F, Reynaud R, Quentien MH, Jullien N, Marquant E, Rochette C, et al. Combined pituitary hormone deficiency: current and future status. *J Endocrinol Invest.* 2015;38(1):1–12.
6. Czerwińska E, Walicka M, Marcinowska-Suchowierska E. Otyłość – czy zawsze prosta? *Post Nauk Med.* 2013;16(4):307–10.
7. Demissie M, Milewicz A. Hormonal disturbances in obesity. *Diabetol Prakt.* 2003;4(3):207–9.
8. Diong C, Jones PP, Tsuchimochi H, Gray EA, Hughes G, Inagaki T, et al. Sympathetic hyper-excitation in obesity and pulmonary hypertension: physiological relevance to the 'obesity paradox'. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(6):938–46.
9. Gangat M, Radovick S. Pituitary hypoplasia. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2017;46(2):247–57.
10. Harrold JA, Williams G. Melanocortin-4 receptors, beta-MSH and leptin: key elements in the satiety pathway. *Peptides.* 2006;27:365–71.
11. Kozakowski J, Gietka-Czernel M, Leszczyńska D, Majos A. Obesity in menopause – our negligence or an unfortunate inevitability? *Prz Menopauz.* 2017;16(2):61–5.
12. Lamm S, Chidakel A, Bansal R. Obesity and hypogonadism. *Urol Clin North Am.* 2016;43(2):239–45.
13. Leeners B, Geary N, Tobler PhN, Asarian L. Ovarian hormones and obesity. *Hum Reprod Update.* 2017;23(3):300–21.
14. Lim SS, Davies MJ, Norman RJ, Moran LJ. Overweight, obesity and central obesity in women with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update.* 2012;18(6):618–37.
15. Morawska J, Janusz L, Wasilewska E, Sierakowski S, Midro AT. Genetic counseling in osteodystrophy Albright syndrome. Part I. Phenotypic diagnosis and pedigree analysis. *Przegl Lek.* 2010;67(7):523–6.
16. Nieman LK. Recent updates on the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab.* 2018;33(2):139–46.
17. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, Salvador J, Santini F, Toplak H, Dekkers OM. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol.* 2020;182(1):G1–32.
18. Rodrigues JM, Fernandes HD, Caruthers C, Braddock SR, Knutsen AP. Cohen syndrome: review of the literature. *Cureus.* 2018;10(9):e3330.
19. Rzewuska M. Zaburzenia metaboliczne związane ze stosowaniem leków przeciwpsychotycznych u chorych na schizofrenię. *Metabolic risk during antipsychotic treatment in patients with schizophrenia.* *Psychiatr Pol.* 2007;41(4):457–72.
20. Salazar-Sepúlveda LL, Villarreal-Pérez JZ. Impact of diagnosis of overweight and obesity on weight management among hospitalized patients. *Obes Res Clin Pract.* 2019;13(2):164–7.
21. Seyam O, Gandhi J, Joshi G, et al. Obesity's role in secondary male hypogonadism: a review of pathophysiology and management issues. *SN Compr Clin Med.* 2019;1:408–18.
22. Sheffield VC. Use of isolated populations in the study of a human obesity syndrome, the Bardet-Biedl syndrome. *Pediatr Res.* 2004;55:908–11.

23. Vantyghem MC, Pigny P, Maurage CA, Rouaix-Emery N, Stojkovic T, Cuisset JM, et al. Patients with familial partial lipodystrophy of the Dunnigan type due to a LMNA R482W mutation show muscular and cardiac abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(11):5337–46.
24. Vatner RE, Niemierko A, Misra M, Weyman EA, Goebel CP, Ebb DH, et al. Endocrine deficiency as a function of radiation dose to the hypothalamus and pituitary in pediatric and young adult patients with brain tumors. *J Clin Oncol.* 2018;36(28):2854–62.
25. Viner RM, White B, Barrett T, Candy DC, Gibson P, Gregory JW, Matyka K, Ong K, Roche E, Rudolf MC, Shaikh G, Shield JP, Wales JK. Assessment of childhood obesity in secondary care: OSCA consensus statement. *Arch Dis Child Educ Pract Ed.* 2012;97(3):98–105.



POWIKŁANIA OTYŁOŚCI

dr n. med. Damian Skrypnik

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych
oraz Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

dr n. med. Katarzyna Skrypnik

Katedra Żywienia Człowieka i Dietetyki,
Uniwersytet Przyrodniczy w Poznaniu

W rozdziale:

4.1. Nadciśnienie tętnicze	43
4.1.1. Leptyna	43
4.1.2. Współczulny układ nerwowy	43
4.1.3. Układ renina–angiotensyna–aldosteron	45
4.1.4. Peptydy natriuretyczne	45
4.1.5. Kompresja nerek	45
4.1.6. Endotelina 1	45
4.2. Cukrzyca typu 2	46
4.2.1. Insulinooporność	46
4.2.2. Lipotoksyczność	46
4.2.3. Ektopowa tkanka tłuszczowa	47
4.2.4. Adipokiny	47
4.2.5. Kortyzol	48
4.2.6. Zaburzenia mitochondriów	48
4.2.7. Pozostałe czynniki prowadzące do DM2 u chorych z otyłością	48
4.3. Dyslipidemia	48
4.3.1. Dyslipidemia aterogenna	48
4.3.2. Izolowane niskie stężenie HDL we krwi	48
4.3.3. Hiperlipidemia poposiłkowa	49
4.3.4. Dyslipidemia jako marker ryzyka sercowo-naczyniowego – uwagi praktyczne	49
4.4. Choroba zwyrodnieniowa stawów	49
4.5. Niepłodność żeńska	50
4.5.1. Oś podwzgórze–przysadka–jajnik	50
4.5.2. Steroidy płciowe	50
4.5.3. Insulina	50
4.5.4. Pozostałe mechanizmy	51
4.6. Niepłodność męska i zaburzenia erekcji	51
4.7. Depresja	52
4.8. Choroby nowotworowe	53

4. Powikłania otyłości

Otyłość to **choroba przewlekła**. Dotychczas zdefiniowano **ponad 200 jej powikłań dotyczących wszystkich narządów i układów**. Lista powikłań nie jest jeszcze zamknięta. Wyniki badań naukowych dotyczących wpływu tkanki tłuszczowej na stan zdrowia człowieka pozwalają identyfikować kolejne negatywne skutki zdrowotne nadmiernej masy ciała. W rozdziale przedstawiono najważniejsze powikłania otyłości oraz aktualny stan wiedzy dotyczący mechanizmów odpowiedzialnych za rozwój niektórych z nich u pacjentów chorujących na otyłość.

4.1. Nadciśnienie tętnicze

- Około 60–70% przypadków NT jest związanych przyczynowo z nadmierną zawartością tkanki tłuszczowej.
- Najszybszy przyrost liczby chorych na otyłość z NT obserwuje się w grupie młodych dorosłych.
- Przyrost masy ciała o 5% skutkuje wzrostem ryzyka wystąpienia NT o 20–30%; natomiast przyrost masy ciała o około 11 kg powoduje wzrost ryzyka zachorowania na NT nawet o 60%.

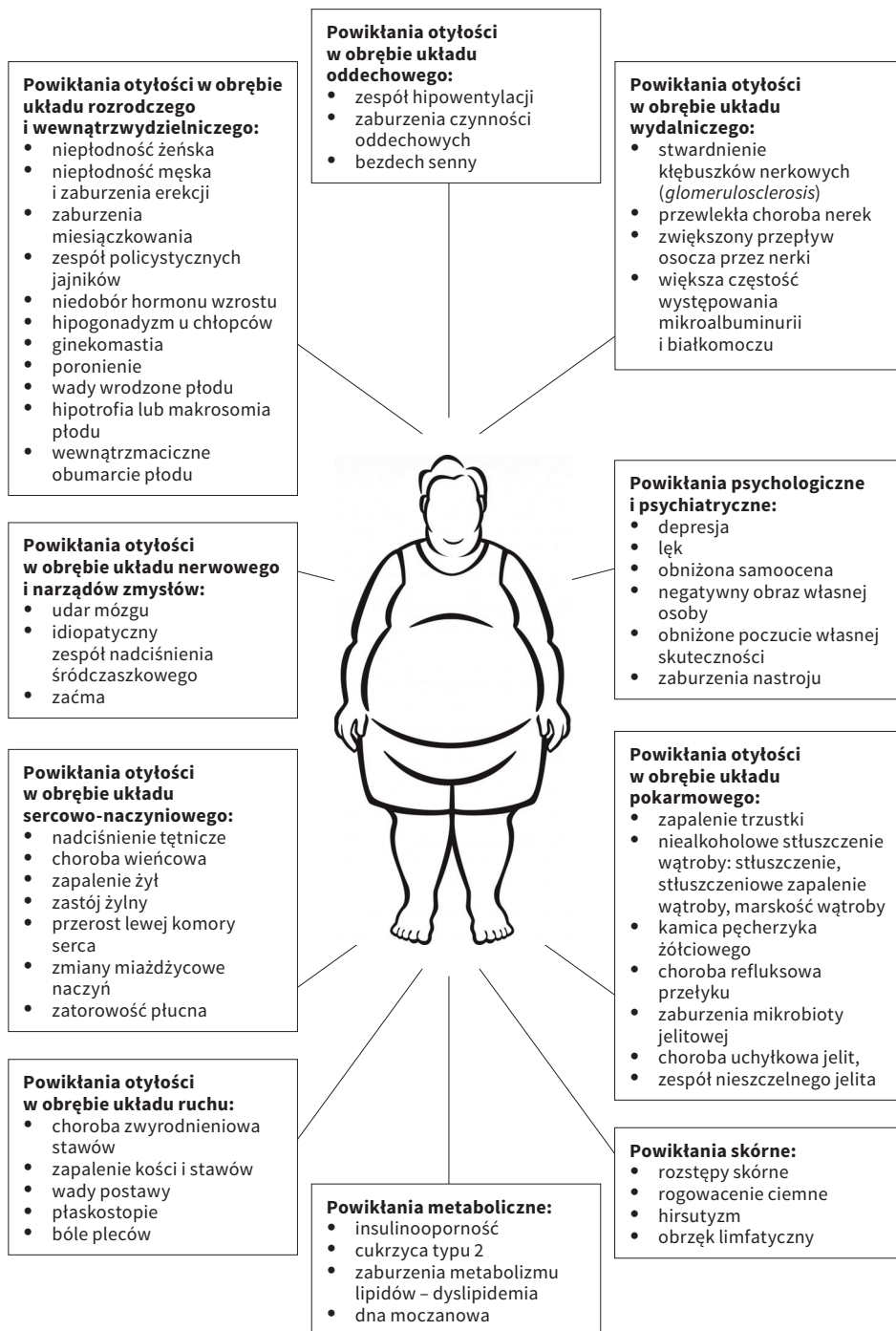
Istnieje kilka mechanizmów, poprzez które nadmierna masa ciała prowadzi do wystąpienia NT.

4.1.1. Leptyna

- Podwyższone stężenie leptyny współtowarzyszące otyłości, zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn, zwiększa ryzyko wystąpienia NT o około 25%.
- Leptyna wywiera wpływ na wystąpienie NT przede wszystkim poprzez stymulację podwzgórzowych receptorów leptyny; istotna w tym mechanizmie jest zwłaszcza stymulacja receptora typu 4 melanokortyny (melanocortin 4 receptor, MC4R).
- Wpływ leptyny na ciśnienie tętnicze jest zależny od jej stężenia we krwi i niezależny od płci, wieku i BMI.

4.1.2. Współczulny układ nerwowy

- Nadmierna aktywność współczulnego układu nerwowego i obniżona aktywność przywspółczulnego układu nerwowego są cechami typowymi dla otyłości.
- Nadmierna aktywność współczulnego układu nerwowego prowadzi do wystąpienia NT poprzez skurcz i wzrost oporu obwodowych naczyń krwionośnych i wzrost zwrotnej absorpcji sodu w cewkach nerkowych.



Rycina 4.1. Powikłania otyłości

- Przewlekła stymulacja współczulna prowadzi również do spadku wydalania sodu i wody, co jest istotnym czynnikiem prowadzącym do wystąpienia NT.

4.1.3. Układ renina–angiotensyna–aldosteron

- Otyli pacjenci ze zwiększoną ilością wisceralnej tkanki tłuszczowej cechują się podwyższonym stężeniem we krwi: angiotensynogenu, angiotensyny II, aldosteronu oraz zwiększoną aktywnością reninową osocza (ARO).
- Tkanka tłuszczowa wisceralna cechuje się większą ekspresją receptora reniny niż tkanka podskórna, a zjawisko to jest częściowo odpowiedzialne za różnice w występowaniu NT między płciami.
- Hiperaktywacja układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) prowadzi do nadmiernego skurczu tętniczki odprowadzającej i wzrostu ciśnienia wewnątrz kłębuszka nefronu, co skutkuje spadkiem ilości nefronów i spadkiem wydalania sodu i wody.
- Aldosteron oraz receptor mineralokortykoidowy uczestniczą w rozwoju NT związanego z otyłością w sposób niezależny od receptora reniny.

4.1.4. Peptydy natriuretyczne

- Peptydy natriuretyczne: przedsionkowy (atrial natriuretic peptide, ANP), mózgowy (brain natriuretic peptide, BNP) oraz peptyd natriuretyczny typu C (C-type natriuretic peptide, CNP) są produkowane przez ściany przedsionka i komory serca (ANP i BNP) lub przez śródbłonek (CNP) i prowadzą do rozkurczu naczyń krwionośnych.
- ANP, BNP i CNP wywierają swój efekt naczyniorozkurczowy, diuretyczny, natriuretyczny i lipolityczny poprzez receptory błonowe.
- Stężenie peptydów natriuretycznych jest obniżone w otyłości.
- Redukcja masy ciała i wysiłek fizyczny w istotny sposób powodują wzrost stężenia peptydów natriuretycznych we krwi.

4.1.5. Kompresja nerek

- U pacjentów chorujących na otyłość z nadmierną ilością wisceralnej tkanki tłuszczowej następuje wzrost ciśnienia wewnątrzbrzuszego.
- Zwiększone ciśnienie wewnątrzbrzuszne prowadzi do wzrostu ciśnienia w żyłach nerkowych, naczyniach limfatycznych, moczowodach i miększu nerki i powoduje wzrost ciśnienia tętniczego nawet o około 35–40 mmHg.
- Zwiększona ilość tkanki tłuszczowej zaotrzewnowej otacza nerkę i również prowadzi do dalszego wzrostu ciśnienia wewnątrznerkowego.
- Zwiększone ciśnienie wewnątrznerkowe zaburza przepływ krwi w nerkach, powodując wzrost reabsorpcji sodu.
- Wzrost ciśnienia wewnątrzbrzuszego i zaotrzewnowego prowadzi również do nadmiernej aktywacji układu RAA.

4.1.6. Endotelina 1

Otyłość prowadzi do nadmiernej produkcji endoteliny 1, jednego z istotnych czynników sprawczych NT.

4.2. Cukrzyca typu 2

- Otyłość jest głównym niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzycy typu 2 (diabetes mellitus type 2, DM2), a ponad 90% pacjentów z DM2 ma nadwagę lub otyłość.
- Nawet niewielka utrata masy ciała wynosząca 5% może poprawić stan zdrowia pacjenta cierpiącego na DM2 z nadwagą lub otyłością.

Otyłość jest głównym czynnikiem sprawczym wystąpienia DM2. Zasadniczym zjawiskiem łączącym nadmierną masę ciała i DM2 jest insulinooporność. Jednak mechanizm prowadzący do rozwoju DM2 u pacjenta chorującego na otyłość jest dużo bardziej złożony.

4.2.1. Insulinooporność

- Insulinooporność definiuje się jako zmniejszoną wrażliwość tkanek na działanie insuliny.
- Liczne badania kliniczne i epidemiologiczne wykazały, że insulinooporność bierze udział w rozwoju nadciśnienia tętniczego, cukrzycy i otyłości.
- Czynnikiem wpływającym na rozwój nadciśnienia tętniczego na podłożu insulinooporności jest przewlekły stan zapalny, stres oksydacyjny, nadprodukcja cytokin i zatrzymywanie nadmiernej ilości sodu w organizmie.
- Nasilenie zjawiska insulinooporności jest istotnie większe w wypadku nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej wisceralnej niż w przypadku takiego nagromadzenia podskórnej tkanki tłuszczowej.
- Insulinooporność i hiperinsulinemia biorą udział w rozwoju zaburzeń gospodarki lipidowej poprzez nasilenie wątrobowej produkcji lipoprotein o bardzo niskiej gęstości, wzrost stężenia w surowicy triglicerydów i lipoprotein o niskiej gęstości oraz zmniejszoną aktywność lipazy lipoproteinowej.

4.2.2. Lipotoksyczność

- Zjawisko lipotoksyczności polega na uszkadzającym wpływie przewlekłe podwyższonego stężenia kwasów tłuszczowych we krwi i nadmiernej akumulacji lipidów w tkankach innych niż tkanka tłuszczowa na komórki organizmu.
- Prawidłowo działająca insulina hamuje aktywność lipazy hormonozależnej, zmniejsza lipolizę i redukuje stężenie kwasów tłuszczowych we krwi.
- Powiększone w warunkach otyłości adipocyty stają się mniej wrażliwe na antylipolityczne oddziaływanie insuliny, co prowadzi do wzrostu zawartości kwasów tłuszczowych we krwi.
- Następnie dochodzi do wzrostu wykorzystania kwasów tłuszczowych jako źródła energii przez wątrobę i mięśnie i spadku wykorzystania glukozy, zaburzeń równowagi cyklu glukoza-kwasy tłuszczowe (cykl Randle'a) i zaburzeń wewnątrzkomórkowego postreceptorowego szlaku sygnalizacyjnego insuliny.
- Lipotoksyczność i nadmierna akumulacja tłuszczu w tkankach przyczyniają się do powstawania i narastania insulinooporności oraz progresji nieprawidłowej tolerancji glukozy.

4.2.3. Ektopowa tkanka tłuszczowa

- Kwasy tłuszczowe, których podwyższone stężenie we krwi obserwuje się w otyłości, są transportowane do wnętrza komórek mięśniowych i magazynowane w formie triglicerydów lub biorą udział w β -oksydacji.
- Z powodu spadku zawartości mitochondriów w komórkach, obserwowanego w DM2, kwasy tłuszczowe zostają przekształcone do diacylogliceroli i ceramidów, co zaburza działanie białek biorących udział w szlaku sygnałowym insuliny oraz komórkowych transporterów glukozy, zmniejsza dokomórkowy napływ glukozy w mięśniach i bezpośrednio odpowiada za narastanie insulinooporności.
- Nadmierna akumulacja lipidów w wątrobie również uszkadza szlaki sygnałowe insuliny, powodując głównie brak zahamowania nadmiernej produkcji glukozy i śmierć hepatocytów.

4.2.4. Adipokiny

Adipokiny to biologicznie czynne substancje produkowane przez adipocyty. Część z adipokin bierze udział w regulacji funkcji insuliny. Ich wydzielanie u osób chorych na otyłość jest nieprawidłowe, co prowadzi do zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Tabela 4.1. przedstawia przykładowe adipokiny i inne produkty tkanki tłuszczowej związane z metabolizmem węglowodanów i ryzykiem sercowo-naczyniowym. TNF- α (tumor necrosis factor α – czynnik martwicy guza α) zaburza fosforylację receptora insuliny oraz postreceptorowe reakcje sygnałowe. TNF- α i IL-6 (interleukina 6) nasilają wewnątrzkomórkową lipolizę, zwiększając stężenie wolnych kwasów tłuszczowych we krwi. W otyłości zaobserwowano zwiększone stężenie we krwi białka RBP4 (retinol-binding protein 4 – białko wiążące retinol 4), co zmniejsza pobór glukozy przez mięśnie i zwiększa wątrobowe wydzielanie glukozy, prowadząc do hiperglikemii. Adiponektyna zwiększa działanie insuliny, a jej obniżone stężenie we krwi obserwowane w otyłości i cukrzycy prowadzi do insulinooporności.

Tabela 4.1. Przykładowe adipokiny i inne produkty tkanki tłuszczowej związane z zaburzeniami działania insuliny, metabolizmu węglowodanów i ryzykiem sercowo-naczyniowym

Metabolizm lipidów	Lipaza lipoproteinowa, wolne kwasy tłuszczowe
Działanie insuliny (\uparrow)	adiponektyna, leptyna, wisfatyna
Działanie insuliny (\downarrow)	TNF- α , IL-6, białko wiążące retinol
Działanie na naczynia krwionośne	angiotensynogen, apelina, inhibitor aktywatora plazminogenu 1
Stan zapalny	MCP-1, TNF- α , IL-6, CRP
Funkcje odpornościowe	adipsyna
Prostaglandyny	prostaglandyna E2

CRP (C-reactive protein) – białko C-reaktywne; IL-6 – interleukina 6; MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) – białko chemotaktyczne monocytów typu 1; TNF- α (tumor necrosis factor α) – czynnik martwicy guza α

Źródło: Day C, Bailey CJ. Obesity in the pathogenesis of type 2 diabetes. Br J Diabetes Vasc Dis. 2011;11:55–61

4.2.5. Kortyzol

- W otyłości obserwuje się zwiększoną konwersję kortyzonu do kortyzolu.
- GKS wykazują działanie antagonistyczne do insuliny, zwiększając stężenie lipidów w osoczu, intensyfikując wątrobową glukoneogenezę i stymulując pobór pokarmu.
- GKS promują różnicowanie preadipocytów w adipocyty oraz hipertrofię adipocytów.

4.2.6. Zaburzenia mitochondriów

- Zmniejszona oksydacja kwasów tłuszczowych obserwowana w otyłości jest związana ze zmniejszonym rozmiarem, ilością i aktywnością mitochondriów.
- W cukrzycy typu 2 obserwuje się również spadek ilości włókien mięśniowych typu 1 bogatych w mitochondria.
- Zaburzenia mitochondrialne zwiększają produkcję reaktywnych form tlenu i prowadzą do nieprawidłowości w szlaku sygnałowym insuliny.

4.2.7. Pozostałe czynniki prowadzące do DM2 u chorych z otyłością

- Zaburzenia regulacji funkcjonowania autonomicznego układu nerwowego.
- Hipertrofia, hiperplazja i insulinooporność komórek β trzustki.
- Zaburzone podstawowe wydzielanie insuliny przez komórki β .
- Polimorfizmy i nieprawidłowa ekspresja niektórych genów, takich jak *KCNJ11* czy *SLC30A8*, zwiększające podatność komórek β na zaburzenia funkcjonalne w warunkach nadmiernej masy ciała.
- Akumulacja amyliny wydzielanej przez komórki β prowadząca do ich uszkodzenia.

4.3. Dyslipidemia

- Tylko u 20% pacjentów chorujących na otyłość nie występują zaburzenia gospodarki lipidowej.
- 31% dzieci chorujących na otyłość cierpi na zaburzenia lipidowe.
- Otyłość brzuszna wiąże się bardziej z dyslipidemią aterogenną niż z izolowanym zwiększeniem poziomu cholesterolu LDL.

4.3.1. Dyslipidemia aterogenna

- Dyslipidemia aterogenna jest związana z podwyższonym stężeniem w surowicy triglicerydów, remnantów lipoprotein i małych, gęstych LDL oraz obniżonym stężeniem HDL.
- Głównym czynnikiem sprawczym dyslipidemii aterogennej jest insulinooporność.
- Małe, gęste LDL i remnanty ulegają akumulacji w ścianach naczyń krwionośnych, co prowadzi do nasilonej aterogenezy.

4.3.2. Izolowane niskie stężenie HDL we krwi

- 50% chorych na otyłość bez hipertriglicydemii ma obniżone stężenie HDL we krwi.

- Przyczyną tej dyslipidemii jest zwiększony klirens HDL wtórny do obniżonej zawartości cholesterolu oraz zmniejszona produkcja apolipoproteiny A1 (apo-A1).
- W otyłości zaburzona jest funkcja enzymów odpowiedzialnych za metabolizm HDL, m.in. lipazy wątrobowej.

4.3.3. Hiperlipidemia poposiłkowa

- Nadmierne spożycie pokarmów, otyłość i insulinooporność przyczyniają się do upośledzenia wychwytu remnantów lipoprotein po posiłkach.
- Remnanty lipoprotein ulegają akumulacji w ścianach naczyń krwionośnych, nasilając proces miażdżycowy.
- Chylomikrony i remnanty chylomikronów nasilają potencjał aterogenny innych lipoprotein.

4.3.4. Dyslipidemia jako marker ryzyka sercowo-naczyniowego – uwagi praktyczne

- Stężenie LDL w surowicy u osób chorujących na otyłość obliczone za pomocą wzoru Friedewalda może być niedoszacowane ze względu na podwyższone stężenie triglicerydów.
- Stężenie apolipoproteiny B (apo-B) w surowicy wydaje się być lepszym markerem ryzyka sercowo-naczyniowego niż stężenie LDL.
- W razie braku możliwości określenia stężenia apo-B w surowicy u chorych na otyłość zaleca się obliczenie stężenia cholesterolu nie-HDL (nie-HDL = cholesterol całkowity - lipoproteiny o wysokiej gęstości).
- Otyłość nie jest bezwzględnie związana ze zwiększonym stężeniem LDL i cholesterolu całkowitego w surowicy, a związek między otyłością i cholesterolem LDL może słabnąć z wiekiem.

4.4. Choroba zwyrodnieniowa stawów

- Pacjenci chorujący na otyłość mają od 2,5 do 4,5 razy większe ryzyko rozwoju choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała.
- U osób z nadwagą ryzyko to jest większe od 1,5 raza do 2,5 razy.
- Otyłość prowadzi również do wzrostu ryzyka choroby zwyrodnieniowej stawów biodrowych i stawów rąk.

Główną przyczyną choroby zwyrodnieniowej stawów (ChZS), zwłaszcza ChZS kolanowych, w otyłości jest nieprawidłowa produkcja adipocytokin przez tkankę tłuszczową.

- U pacjentów chorujących na otyłość stwierdza się obecność leptyny w chrząstce stawowej i płynie stawowym.
- Stężenie leptyny w surowicy i jej zawartość w płynie stawowym koreluje pozytywnie z dolegliwościami bólowymi, aktywnością ChZS kolanowych i uszkodzeniem chrząstki; prawdopodobnie obecność leptyny w strukturach stawu prowadzi do wzrostu aktywności metaloproteinaz.

- W płynie stawowym i chondrocytach pacjentów z ChZS wykrywa się obecność adiponektyny, podwyższone stężenie adiponektyny jest również obecne u chorych z najcięższymi postaciami ChZS, jednak rola tej adipokiny w rozwoju ChZS nie jest w pełni jasna.
- Tkanka tłuszczowa związana z rzepeką stawu kolanowego również zawiera szereg cytokin i adipokin, jednak ich rola w rozwoju ChZS wymaga dalszych badań.

4.5. Niepłodność żeńska

- Otyłość w wieku dziecięcym i we wczesnej dorosłości ponad 1,5-krotnie zwiększa ryzyko zaburzeń miesiączkowania w 4. dekadzie życia.
- Kobiety z nadwagą i chorujące na otyłość w 3. dekadzie życia istotnie rzadziej zachodzą w ciążę po roku odbywania regularnych stosunków płciowych bez zabezpieczeń w porównaniu z kobietami z prawidłową masą ciała.
- BMI ≥ 32 kg/m² w wieku 18 lat zwiększa ryzyko niepłodności związanej z zaburzeniami owulacji 2,7-krotnie.

Otyłość może być przyczyną niepłodności żeńskiej na skutek kilku występujących jednocześnie mechanizmów.

4.5.1. Oś podwzgórze–przysadka–jajnik

- Nadmiar tkanki tłuszczowej zaburza funkcjonowanie osi podwzgórze–przysadka–jajnik, nadmierna ilość tkanki tłuszczowej prowadzi m.in. do przedwczesnego dojrzewania płciowego.
- Leptyna – adipocytokina produkowana przez adipocytokiny – stymuluje wydzielanie gonadoliberyny.
- Leptyna zaburza steroidogenezę jajnikową i proces owulacji.
- Zjawisko insulinooporności zaburza częstotliwość i amplitudę pulsacyjnego wydzielania lutropiny.

4.5.2. Steroidy płciowe

- Otyłość prowadzi do wzrostu wydzielania estrogenów (17 β -estradiolu E2 i estronu E1), androgenów (testosteronu T, dihydrotestosteronu DHT, androstendionu i dehydroepiandrosteronu) oraz do spadku stężenia we krwi globuliny wiążącej hormony płciowe.
- Powyższe nieprawidłowości hormonalne prowadzą do stanu nazywanego względnym hiperandrogenizmem funkcjonalnym.

4.5.3. Insulina

- Zjawisko insulinooporności występujące w otyłości dotyczy przede wszystkim tkanki tłuszczowej, mięśni i wątroby; jajniki pozostają wrażliwe na insulinę i w warunkach hiperinsulinemii towarzyszącej otyłości są przewlekłe narażone na wysokie stężenia insuliny.

- Pod wpływem insuliny komórki tekalne jajnika produkują androgeny, których nadmierna ilość może prowadzić do przedwczesnej atrezji pęcherzyków jajnikowych i anowulacji.

4.5.4. Pozostałe mechanizmy

- Otyłość prowadzi do hiposomatotropinizmu, który zaburza funkcje jajnika i endometrium.
- Nadmierna masa ciała prowadzi do spadku jakości oocytów.
- Otyłość zaburza proces decidualizacji w warstwie czynnościowej śluzówki macicy.
- Otyłość jest związana ze spadkiem skuteczności technik wspomaganego rozrodu.
- Otyłość matczyna zwiększa ryzyko powikłań ciąży, zaburzeń rozwoju płodu, wewnątrzmacicznej śmierci płodu, zgonu dziecka w 1. roku życia oraz powikłań ze strony noworodka, takich jak dystocja barku, złamanie obojczyka czy aspiracja smółki.

4.6. Niepłodność męska i zaburzenia erekcji

- Nawet około 80% mężczyzn z zaburzeniami erekcji ma BMI równy lub większy 25 kg/m².
- BMI w zakresie 25–30 kg/m² jest związany z 1,5-krotnym, a w zakresie ponad 30 kg/m² – z 3-krotnym wzrostem ryzyka zaburzeń funkcji seksualnych u mężczyzn.
- Nadmierna masa ciała jest niezależnym czynnikiem ryzyka zaburzeń erekcji, niezależnie od wieku pacjenta.

Przyczyny niepłodności męskiej w otyłości:

- zaburzenia spermatogenezy,
- obniżone stężenie testosteronu we krwi,
- zaburzenia erekcji,
- obniżone libido.

Istnieje związek pomiędzy obniżonym stężeniem testosteronu oraz podwyższonym stężeniem leptyny we krwi (towarzyszącym otyłości) a nieprawidłową kontrolą glikemii, insulinoopornością i dyslipidemią.

Wiseralna tkanka tłuszczowa, której ilość wzrasta wraz ze wzrostem masy ciała, dokonuje konwersji testosteronu w estradiol. W mechanizmie błędnego koła niskie stężenie testosteronu doprowadza do dalszego wzrostu masy wiseralnej tkanki tłuszczowej i wzrostu zawartości tłuszczu. Zwiększone stężenie leptyny w surowicy wykazuje związek z:

- oligozoospermią,
- azoospermią,
- oligo-asteno-teratozoospermią.

Wśród pacjentów chorujących na otyłość częściej obserwowane są zaburzenia erekcji. Do przyczyn zaburzeń erekcji w otyłości należą:

- stres oksydacyjny,

- przewlekły subkliniczny stan zapalny,
- zaburzenia funkcji śródbłonka naczyniowego,
- oporność na insulinę i leptynę,
- czynniki psychologiczne,
- niska aktywność fizyczna.

4.7. Depresja

- Otyłość powoduje 1,5-krotny wzrost ryzyka wystąpienia depresji. Z drugiej strony – depresja zwiększa o około 50% ryzyko wystąpienia otyłości.
- Prawdopodobieństwo wystąpienia depresji u osoby chorującej na otyłość jest większe w wypadku Amerykanów niż Europejczyków.
- Wpływ nadmiernej masy ciała na wystąpienie depresji wykazuje efekt dawko-zależny – osoby z nadwagą są mniej narażone na depresję niż osoby chorujące na otyłość.
- Nadmierna masa ciała w dzieciństwie wiąże się ze wzrostem prawdopodobieństwa wystąpienia poważnych zaburzeń depresyjnych.

Do przyczyn występowania depresji u osób chorujących na otyłość należą:

- przewlekły subkliniczny stan zapalny – jest on skutkiem nadmiernej masy ciała i odgrywa istotną rolę w rozwoju depresji,
- zaburzenia funkcji osi podwzgórze–przysadka–nadnercza,
- rozwój insulinooporności i cukrzycy – zaburzenia gospodarki węglowodanowej prowadzą do uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego, co może skutkować depresją.

Ważną rolę w rozwoju depresji u osób chorujących na otyłość odgrywają czynniki psychologiczne:

- sposób postrzegania własnego ciała i spadek zadowolenia z jego wyglądu,
- obniżona samoocena,
- zaburzenia odżywiania i nieprawidłowe wzorce żywienia.

U chorujących na otyłość związek pomiędzy nadmierną masą ciała a depresją jest silniej wyrażony u pacjentów, u których depresję zdiagnozowano za pomocą bezpośredniego wywiadu lekarskiego, a nie za pomocą kwestionariuszy do samodzielnego wypełniania, co podkreśla istotną rolę badania podmiotowego u chorych z nadmierną masą ciała.

Depresja może prowadzić do przyrostu masy ciała, czego przyczyny to:

- nadmierna aktywność osi podwzgórze–przysadka–nadnercza,
- utrwalanie się u chorych z depresją wzorców zachowań związanych z niezdrowym – siedzącym – stylem życia,
- stosowanie niektórych leków przeciwdepresyjnych.

4.8. Choroby nowotworowe

- Nadmierna masa ciała jest przyczyną 5% wszystkich przypadków raka w Unii Europejskiej – 3% u mężczyzn i 6% u kobiet, co odpowiada 27 000 przypadków raka u mężczyzn i 45 000 przypadków raka u kobiet rocznie.
- Całkowita roczna liczba przypadków raka związanego z nadmierną masą ciała w skali światowej jest około 2-krotnie większa u kobiet (368 500 przypadków) niż u mężczyzn (175 800 przypadków).
- Liczni autorzy wskazują, że otyłość opóźnia czas rozpoznania choroby nowotworowej, opóźnia wykrycie jej nawrotu i przerzutów.
- Otyłość zwiększa ryzyko nawrotów i przerzutów raka.
- Badania sugerują, że skuteczność leczenia raka u pacjentów chorujących na otyłość, w przypadku niektórych rodzajów leczenia, jest zmniejszona, zwłaszcza w przypadku chemioterapii.
- Ryzyko nawrotu raka piersi z powodu odległych przerzutów w 10 lat po diagnozie jest o 46% wyższe u kobiet chorujących na otyłość.
- Ryzyko zachorowania na raka endometrium jest nawet ponad 4-krotnie wyższe u kobiet chorujących na otyłość w porównaniu z kobietami z prawidłową masą ciała.
- Wzrost ryzyka zachorowania na raka endometrium wynosi 1,6 raza co każde 5 kg/m² wzrostu BMI.

W ostatnich latach wzrasta liczba dowodów wskazujących na bezpośredni lub pośredni wpływ nadmiernej masy ciała na rozwój coraz większej liczby nowotworów. Wpływ otyłości na powstanie nowotworu należy rozumieć jako kaskadę, której pierwszym elementem są **mechanizmy** oddziałujące na szereg **receptorów** wpływających na określone **szlaki metaboliczne**, których nieprawidłowy przebieg daje **efekt** w postaci neogenezy. Proces nowotworzenia w wielu organach jest w istotny sposób związany z nadmierną masą ciała. W tabeli 4.2. wymieniono zarówno organy, jak i nowotwory, w wypadku których na proces neogenezy ma wpływ nadmierna masa ciała.

Tabela 4.2. Organy i nowotwory, w wypadku których na proces neogenezy ma wpływ nadmierna masa ciała

Jajniki	Pierś	Odbytnica
Endometrium	Wątroba	Prostata
Nerki	Pęcherzyk żółciowy	Szyjka macicy
Szpiczak mnogi	Żołądek	Tarczycza
Gruzołakorak przetyku	Trzustka	Jelito grube
Oponiak		

Źródło: National Cancer Institute at the National Institutes of Health; zmodyfikowane przez: Bogdański P, Filipiak KJ, Kowalska I, et al. Interdyscyplinarne stanowisko w sprawie rozpoznawania i leczenia otyłości. Interdisciplinary position statement on obesity diagnosis and treatment. Forum Zab Metab. 2020;11(2):47–54

Główne **mechanizmy** indukujące kaskadę zjawisk odpowiedzialnych za nowotworzenie w otyłości to:

- insulinooporność, zaburzony metabolizm insuliny i insulinopodobnych czynników wzrostu,
- zaburzenia metabolizmu leptyny i adiponektyny,
- przewlekły stan zapalny związany przede wszystkim z oddziaływaniem interleukiny 6 i czynnika martwicy guza α .

Kolejnym elementem kaskady prowadzącej do neogenezy związanej z otyłością są takie **receptory** jak:

- receptor insulinopodobnego czynnika wzrostu,
- receptor leptyny,
- receptor interleukiny 6 i czynnika martwicy guza α ,
- receptor adiponektyny Adipo-R1 i Adipo-R2.

Trzecim elementem kaskady są ulegające zaburzeniom **szlaki metaboliczne**, do których należą przede wszystkim:

- szlak Pi3K/Akt/mTOR,
- szlak JAK2/STAT3,
- szlak MAPK,
- szlak Akt/GSK3/ β -kateniny.

Jednym z najistotniejszych skutków powyższej kaskady jest nieprawidłowa funkcja czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (vascular endothelial growth factor, VEGF) i zaburzona angiogeneza. Ostatecznym **efektem** kaskady jest patologiczna proliferacja komórek oraz ich zwiększona migracja i zdolność do tworzenia przerzutów, co jest kluczowym i ostatecznym efektem łańcucha zjawisk składających się na kancerogenezę.

Piśmiennictwo

1. ACOG. Obesity and pregnancy, <https://www.acog.org/womens-health/faqs/obesity-and-pregnancy> (data dostępu: 23.10.2019).
2. Akhondi N, Memar Montazerin S, Soltani S. General and abdominal obesity in relation to the prevalence of irritable bowel syndrome. *Neurogastroenterol Motil.* 2019;31(4):e13549.
3. Bergström A, Pisani P, Tenet V, et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer.* 2001;91(3):421–30.
4. Blair CK, Wiggins ChL, Nibbe AM, et al. Obesity and survival among a cohort of breast cancer patients is partially mediated by tumor characteristics. *NPJ Breast Cancer.* 2019;5:33, <https://doi.org/10.1038/s41523-019-0128-4>.
5. Bogdański P, Filipiak KJ, Kowalska I, et al. Interdyscyplinarne stanowisko w sprawie rozpoznawania i leczenia otyłości. *Interdisciplinary position statement on obesity diagnosis and treatment.* *Forum Zab Metab.* 2020;11(2):47–54.
6. Centers for Disease Control and Prevention. Data & Statistics: Obesity rates among all children in the United States. 2013 Oct, <http://www.cdc.gov/obesity/data/childhood.html>.
7. Chrysant SG. Pathophysiology and treatment of obesity-related hypertension. *J Clin Hypertens.* 2019;21:555–9.

8. Day C, Bailey CJ. Obesity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *Br J Diabetes Vasc Dis.* 2011;11:55–61.
9. Gambineri A, Laudisio D, Marocco C, Radellini S, Colao A, Savastano S, and on behalf of the Obesity Programs of nutrition, Education, Research and Assessment (OPERA) group. Female infertility: which role for obesity? *Int J Obes Suppl.* 2019;9(1):65–72.
10. García Hidalgo L. Dermatological complications of obesity. *Am J Clin Dermatol.* 2002;3(7):497–506.
11. Hak Moon K, Young Park S, Woon Kim Y. Obesity and erectile dysfunction: from bench to clinical implication. *World J Mens Health.* 2019;37(2):138–47.
12. Juruć A, Bogdański P. Otyłość i co dalej? O psychologicznych konsekwencjach nadmiernej masy ciała. *Forum Zab Metab.* 2010;1(4):210–9.
13. Khodamoradia K, Parmara M, Khosravizadehb Z, Kuchakullaa M, Manoharanc M, Aroraa H. The role of leptin and obesity on male infertility. *Curr Opin Urol.* 2020;30:334–9.
14. Kotchen TA. Obesity-related hypertension: epidemiology, pathophysiology, and clinical management. *Am J Hypertens.* 2010;23(11):1170–8.
15. Lee K, Kruper L, Dieli-Conwright ChD, et al. The impact of obesity on breast cancer diagnosis and treatment. *Curr Oncol Rep.* 2019;21(5):41.
16. Luppino FS, Wit LM, Bouvy PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx BWJH, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):220–9.
17. Márton K, Gyarmathy VA, Kaposi A, Kopa Z. The potential role of central obesity in male infertility: body mass index versus waist to hip ratio as they relate to selected semen parameters. *BMC Public Health.* 2020;20(1):307.
18. Mazzarella L. Why does obesity promote cancer? *Epidemiology, biology, and open questions.* *Ecancermedalscience.* 2015;9:554.
19. Murizah M, Norman RJ. Impact of obesity on female fertility and fertility treatment. *Women's Health.* 2008;4(2):183–94.
20. National Cancer Institute at the National Institutes of Health, USA. Cancers associated with overweight and obesity, <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/overweight-cancers-infographic>.
21. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults (US). Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998 Sep. Report No.: 98-4083.
22. Office of the Surgeon General – U.S. Department of Health and Human Services. Overweight and obesity: health consequences, http://www.surgeongeneral.gov/topics/obesity/calltoaction/fact_consequences.html.
23. Oliveira MC, Vullings J, Van de Loo FAJ. Osteoporosis and osteoarthritis are two sides of the same coin paid for obesity. *Nutrition.* 2020;70:10486.
24. Pastucha D, Kollarova H, Horakova D, Azeem K. Prevalence of dyslipidaemia in the population of obese children. *Exp Clin Cardiol.* 2014;20(1):6330–5.
25. Paulitsch RG, Demenech LM, Dumith SC. Association of depression and obesity is mediated by weight perception. *J Health Psychol.* 2020;2:1359105319897778.
26. Pietrzak A, Bartnik W, Szczepkowski M, et al. Polski konsensus interdyscyplinarny dotyczący diagnostyki i leczenia choroby uchyłkowej okrężnicy. *Gastroenterol Klin.* 2015;7(1):1–19.
27. Ross KH, Gogineni K, Subhedar PD, et al. Obesity and cancer treatment efficacy: existing challenges and opportunities. *Cancer.* 2019;125(10):1588–92.
28. Sideri A, Stavrakis D, Bowe C, et al. Effects of obesity on severity of colitis and cytokine expression in mouse mesenteric fat. Potential role of adiponectin receptor 1. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2015;308(7):G591–604.

29. Skrypnik D, Bogdański P, Musialik K. Otyłość – istotny czynnik ryzyka zaburzeń potencji u mężczyzn. *Obesity – significant risk factor for erectile dysfunction in men.* Pol Merkur Lekarski. 2014;36(212):137–41.
30. Steinberger J, Daniels SR. Obesity, insulin resistance, diabetes, and cardiovascular risk in children: an American Heart Association scientific statement from the Atherosclerosis, Hypertension, and Obesity in the Young Committee (Council on Cardiovascular Disease in the Young) and the Diabetes Committee (Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism). *Circulation.* 2003;107(10):1448–53.
31. Stone TW, McPherson M, Darlington LG. Obesity and cancer: existing and new hypotheses for a causal connection. *EBioMedicine.* 2018;30:14–28.
32. Sung H, Siegel RL, Torre LA, et al. Global patterns in excess body weight and the associated cancer burden. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(2):88–112.
33. Tałałaj M. Otyłość a choroby nerek. *Post Nauk Med.* 2013;5b:26–30.
34. Tonstad S, Després JP. Treatment of lipid disorders in obesity. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9(8):1069–80.
35. WHO. Obesity and overweight, 2013 Oct, http://www.who.int/dietphysicalactivity/media/en/gsf_s_obesity.pdf.
36. Zhou MS, Wang A, Yu H. Link between insulin resistance and hypertension: what is the evidence from evolutionary biology? *Diabetol Metab Syndr.* 2014;6(1):12.



LECZENIE NIEFARMAKOLOGICZNE OTYŁOŚCI

dr n. o zdr. Matylda Kręgielska-Narożna,
mgr Katarzyna Pastusiak, mgr Joanna Michałowska
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych
oraz Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

5.1. Dietoterapia	60
5.1.1. Ustalanie zapotrzebowania energetycznego	60
5.1.2. Zalecenia dotyczące rozkładu makroskładników	61
5.1.3. Zapotrzebowanie na witaminy i składniki mineralne	63
5.1.4. Praktyczne wskazówki dotyczące planowania posiłków	63
5.1.5. Modele żywienia rekomendowane w leczeniu otyłości	64
5.2. Aktywność fizyczna	67
5.2.1. Wstęp	67
5.2.2. Korzyści płynące z połączenia dietoterapii z odpowiednim poziomem aktywności fizycznej	67
5.2.3. Zalecenia dotyczące poziomu i rodzaju aktywności fizycznej	68
5.2.4. Bilans energetyczny a leczenie i prewencja otyłości	70
5.2.5. Spontaniczna aktywność fizyczna niezwiązana z treningiem a siedzący tryb życia	72
5.2.6. Przestrzeganie zaleceń dotyczących aktywności fizycznej	73
5.2.7. Rola aktywności fizycznej w utrzymywaniu masy ciała po zakończeniu diety redukcyjnej	74
5.3. Modyfikacje zachowań w redukcji masy ciała – wybrane zagadnienia	74
5.3.1. Psychologiczne i społeczne aspekty otyłości	74
5.3.2. Dzienniczek żywieniowy	76
5.3.3. Częstotliwość, godziny posiłku, podjadanie oraz sposób spożywania posiłków i ich wpływ na masę ciała	77
5.3.4. Elementy dialogu motywacyjnego w konsultacji dietetycznej	78
5.3.5. Wsparcie w procesie redukcji masy ciała	79

5. Leczenie niefarmakologiczne otyłości

Leczenie niefarmakologiczne otyłości jest podstawowym elementem terapii. Polega ono na zastosowaniu zmian w zakresie diety oraz na modyfikacji zachowań żywieniowych pacjenta oraz jego aktywności fizycznej. Postępowanie zgodne z wytycznymi ma przyczynić się do uzyskania ujemnego bilansu energetycznego, które powinno skutkować redukcją masy ciała. Przestrzeganie zaleceń nie zawsze jest zadowalające, co utrudnia osiągnięcie zamierzonego celu i bywa źródłem frustracji zarówno dla pacjenta, jak i dla specjalisty. Biorąc pod uwagę złożoność tematu postępowania niefarmakologicznego w otyłości, zaleca się wielokierunkowe podejście do problemów pacjenta oraz współpracę w ramach zespołu interdyscyplinarnego, w skład którego wchodzić powinien lekarz, dietetyk, psycholog i fizjoterapeuta.

Tabela 5.1. Cele terapii pacjentów z wybranymi jednostkami chorobowymi i jej oczekiwane rezultaty

Diagnoza	Docelowa redukcja masy ciała (%)	Oczekiwany rezultat
ZM	10	prewencja DM2
DM2	5–15	remisja (jeśli krótki czas trwania choroby); spadek stężenia HbA1c; redukcja ilości/dawek leków przeciwcukrzycowych
Dyslipidemia	5–15	obniżenie stężenia trójglicerydów i LDL; podwyższenie stężenia HDL
NT	5–15	obniżenie wartości ciśnienia tętniczego; redukcja ilości/dawek przyjmowanych leków hipotensyjnych
NAFLD	10–40	poprawa wewnątrzwątrobowej gospodarki lipidowej; redukcja stanu zapalnego
PCOS	5–15	owulacja; redukcja hirsutyzmu; zmniejszenie stężenia androgenów; zwiększenie wrażliwości na insulinę
Bezdech senny	7–11	obniżenie AHI
Astma	7–8	poprawa FEV1
Refluks żołądkowo-przetykowy	≥ 10	redukcja objawów

AHI (apnea-hypopnea index) – wskaźnik bezdechów i splotych oddechów; DM2 (diabetes mellitus type 2) – cukrzyca typu 2; FEV1 (forced expiratory volume in 1 second) – natężona objętość wydechowa pierwszosekundowa; HbA1c (hemoglobin A1c, glycated hemoglobin) – glikowana hemoglobina; HDL (high-density lipoproteins) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (low-density lipoproteins) – lipoproteiny o niskiej gęstości; NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby; NT – nadciśnienie tętnicze; PCOS (polycystic ovary syndrome) – zespół policystycznych jajników; ZM – zespół metaboliczny

Cele terapii:

- prewencja powikłań i zaburzeń metabolicznych (jeśli możliwe),
- leczenie już występujących powikłań,
- przeciwdziałanie stygmatyzacji,
- poprawa ogólnego samopoczucia i jakości życia,
- polepszenie samooceny i obrazu ciała.

Redukcja masy ciała sama w sobie nie jest celem terapii. Cele powinny być indywidualnie dobrane do pacjenta i zależą od występujących powikłań i chorób współistniejących. W tabeli 5.1. przedstawiono cele terapii wraz z oczekiwanymi rezultatami dla pacjentów z wybranymi jednostkami chorobowymi.

5.1. Dietoterapia

Modyfikacja sposobu żywienia stanowi podstawowy element nefarmakologicznego leczenia otyłości i w największym stopniu odpowiada za osiągnięcie ujemnego bilansu energetycznego. Jej podstawowym celem jest dostarczenie, przy ograniczonej kaloryczności, odpowiedniej ilości makro- i mikroskładników pokarmowych, a także utrzymanie atrakcyjności potraw oraz uczucia sytości, tak by zachęcić pacjenta do trwałej zmiany nawyków żywieniowych.

5.1.1. Ustalanie zapotrzebowania energetycznego

5.1.1.1. Ustalanie spoczynkowej przemiany materii

Ustalanie spoczynkowej przemiany materii (resting metabolic rate, RMR):

- w warunkach klinicznych – złoty standard – metody kolorymetrii pośredniej;
- w warunkach ambulatoryjnych – wzór Mifflina-St. Jeora:
 - kobiety:

$$RMR = (10 \times \text{masa ciała [kg]}) + (6,25 \times \text{wzrost [cm]}) - (5 \times \text{wiek}) - 161$$

- mężczyźni:

$$RMR = (10 \times \text{masa ciała [kg]}) + (6,25 \times \text{wzrost [cm]}) - (5 \times \text{wiek}) + 5$$

5.1.1.2. Ustalanie całkowitego zapotrzebowania energetycznego

Całkowite zapotrzebowanie energetyczne (total energy expenditure, TEE) organizmu określane jest poprzez korektę o określony poziom aktywności fizycznej (physical activity levels, PAL) (tabela 5.2.).

$$TEE = RMR \times PAL$$

Tabela 5.2. Poziomy aktywności fizycznej (PAL)

PAL	Rodzaj aktywności
1,2–1,3	siedzący tryb życia, bez dodatkowej aktywności fizycznej
1,4–1,5	siedzący tryb życia, dodatkowa aktywność fizyczna o niskiej intensywności
1,6–1,7	praca wymagająca aktywności fizycznej
1,8–1,9	praca stojąca
2,0–2,4	ciężka praca fizyczna

+ 0,3 PAL w przypadku intensywnych ćwiczeń fizycznych 150–300 minut tygodniowo

5.1.1.3. Ustalanie wartości energetycznej diety redukcyjnej

Podstawowym założeniem diety redukcyjnej, rekomendowanej pacjentom dorosłym chorującym na otyłość, jest uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego, który pozwoli na utratę od 0,5 do 1 kg masy ciała tygodniowo. Dzienny deficyt energetyczny powinien wynosić od 500 do 800 kcal. Jego wielkość powinna być dostosowana do wieku, płci, stanu zdrowia, aktywności fizycznej, historii zmian masy ciała, a także motywacji czy zwyczajów i preferencji żywieniowych pacjenta.

$$\text{Dieta redukcyjna} = \text{TEE} - [500-800] \text{ kcal}$$

W przypadku pacjentów, których dotychczasowy sposób żywienia znacznie przekraczał dzienne zapotrzebowanie energetyczne, wartość energetyczną diety (E) redukcyjnej można oszacować, pomniejszając zwyczajową rację pokarmową (ZRP) pacjenta o 15–30%. ZRP należy określić za pomocą wystandaryzowanego wywiadu żywieniowego.

$$\text{Dieta redukcyjna} = \text{ZRP} - [15-30\%] \text{ ZRP}$$

W uzasadnianych przypadkach, takich jak konieczność szybkiej redukcji masy ciała np. przed zabiegiem operacyjnym, możliwe jest krótkoterminowe stosowanie, pod opieką interdyscyplinarnego zespołu terapeutycznego, diet bardzo niskokalorycznych (very-low-calorie diets, VLCD), w których dzienna podaż energii nie przekracza 800 kcal.

5.1.2. Zalecenia dotyczące rozkładu makroskładników

5.1.2.1. Białka

Zawartość białka w diecie pacjentów chorujących na otyłość powinna wynosić 10–25% E. Produkty białkowe pozytywnie wpływają na odczuwanie sytości oraz cechują się niskim indeksem glikemicznym, w związku z tym wyższa podaż białka będzie zalecana pacjentom bez chorób współistniejących oraz osobom z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Szczególnie zalecane jest spożycie fermentowanych produktów mlecznych, które korzystnie wpływają na utrzymanie home-

ostazy mikrobioty jelitowej i są lepiej tolerowane przez pacjentów z niedoborem laktazy. Niższą podaż białka należy rekomendować pacjentom z nieprawidłową funkcją nerek (0,6–0,8 g/kg masy ciała/dobę).

Rekomendowane źródła białka:

- chude mięsa: kurczak, indyk, królik, cielęcina i wołowina (w ograniczonych ilościach),
- ryby świeże, np. dorsz, mintaj,
- chudy i półtłusty nabiał: sery twarogowe, jogurty naturalne, kefiry, maślanki,
- nasiona roślin strączkowych: ciecierzycy, soczewicy, fasola, groch.

5.1.2.2. Tłuszcze

Podaż tłuszczu w diecie osób cierpiących na otyłość powinna mieścić się w przedziale 20–35% E i być skorygowana o zalecenia dotyczące chorób współwystępujących. Szczególną uwagę należy zwrócić na źródła tłuszczów pokarmowych w diecie. Z uwagi na istniejące w tej grupie zwiększone ryzyko sercowo-naczyniowe wskazane wydaje się ograniczenie nasyconych kwasów tłuszczowych < 10% E oraz maksymalna eliminacja kwasów tłuszczowych trans. Podaż niezbędnych nienasyconych kwasów tłuszczowych powinna mieścić się w przedziale 6–10% E. Wśród pacjentów z zaburzeniami gospodarki lipidowej warto rozważyć suplementację sterolami i stenolami roślinnymi w ilości 2–3 g/dobę.

Rekomendowane źródła tłuszczu:

- oleje roślinne, np. lniany, rzepakowy (z wyjątkiem palmowego i kokosowego),
- orzechy,
- nasiona,
- ryby morskie: łosoś, sardynki, makrela, śledź.

5.1.2.3. Węglowodany

Pacjentom z nadmierną masą ciała rekomenduje się spożycie węglowodanów w przedziale 45–65% E. Wyższa podaż węglowodanów zalecana jest osobom o wyższej aktywności fizycznej. Niższa polecana jest pacjentom o siedzącym trybie życia oraz ze współwystępującymi zaburzeniami gospodarki węglowodanowej. Węglowodany proste należy ograniczyć do 10% E. Powinny one pochodzić ze źródeł naturalnych (np. owoce). Podaż błonnika pokarmowego powinna wynosić 25–40 g/dobę. W związku z powyższym zaleca się wybór produktów jak najmniej przetworzonych, o niskim indeksie glikemicznym.

Rekomendowane źródła węglowodanów:

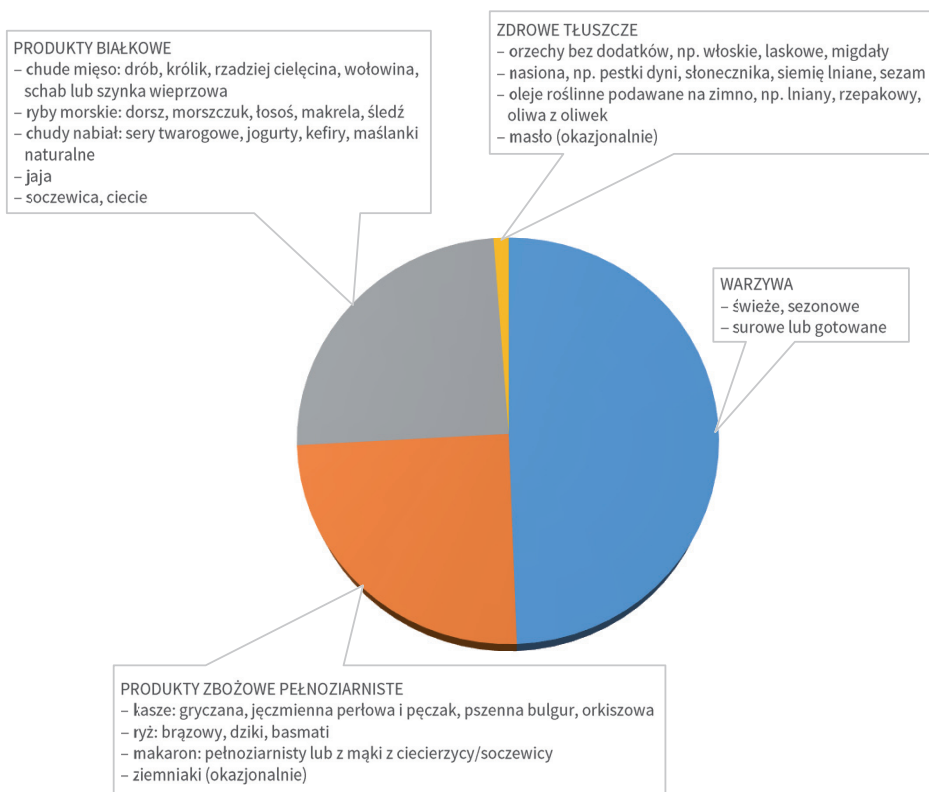
- mąki: pełnoziarniste typu 1850 i 2000, z nasion roślin strączkowych,
- pieczywo: razowe, razowe na zakwasie, pełnoziarniste, graham,
- makaron: pełnoziarnisty; z ciecierzycy, z fasoli,
- płatki: owsiane górskie, żytnie, gryczane – wszystkie pełnoziarniste,
- ryż: dziki, brązowy,
- kasze: gryczana, jęczmienna, perłowa, pęczak, pszenna bulgur, kuskus (pełne ziarno).

5.1.3. Zapotrzebowanie na witaminy i składniki mineralne

Dieta redukcyjna powinna pokrywać zapotrzebowanie na składniki mineralne i witaminy zgodnie z obowiązującymi normami żywieniowymi. Ewentualną suplementację należy rozważać indywidualnie na podstawie wyników badań laboratoryjnych, aktualnego stanu zdrowia pacjenta i chorób współwystępujących.

5.1.4. Praktyczne wskazówki dotyczące planowania posiłków

- Zmiany nawyków żywieniowych powinny być wprowadzane stopniowo. Należy ustalić z pacjentem priorytetowe zmiany, np. regularność spożywanych posiłków, rezygnacja z potraw smażonych.
- Posiłki powinny być spożywane o względnie stałych porach. Pierwszy posiłek nie później niż 1 godz. od wstania, ostatni 2–3 godz. przed snem. Wskazane jest unikanie omijania posiłków, a także podjadania pomiędzy nimi, co znacznie ułatwia kontrolę wartości energetycznej diety.
- Posiłki powinny być urozmaicone i dostosowane do preferencji smakowych pacjenta. Potrawy doprawiać należy świeżymi lub suszonymi ziołami.



Rycina 5.1. Talerz zdrowego żywienia. Źródło: opracowanie własne na podstawie: Healthy Eating Plate, Harvard Health, rok 2017

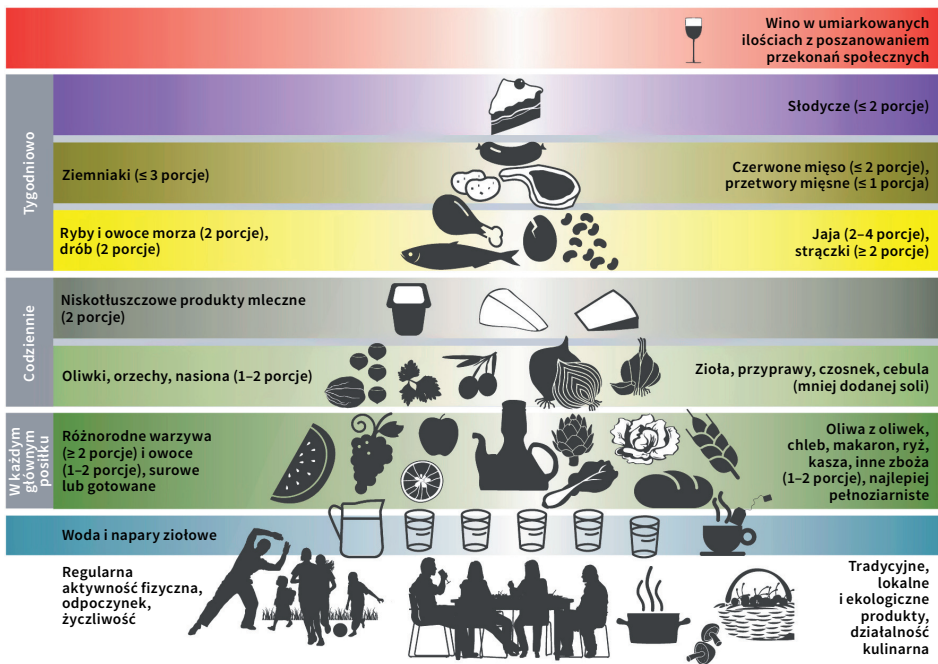
- Świeże lub mrożone (poza sezonem wegetacji) warzywa powinny stanowić podstawę każdego posiłku pacjenta.
- W celu utrzymania prawidłowej glikemii, uczucia sytości oraz dostarczenia wszystkich składników odżywczych warto, komponując posiłki główne, zastosować metodę talerza (rycina 5.1.).
- Owoce stanowią źródło witamin, ale i łatwo przyswajalnych cukrów. Najlepiej ograniczyć je do 1–2 porcji dziennie (1 porcja to średniej wielkości owoc lub szklanka drobnych owoców).
- Niezalecane są posiłki w formie płynnej, gdyż dają mniejsze odczucie sytości.
- Należy dążyć do całkowitej eliminacji słodyczy i cukru z diety. Najlepiej wybierać desery na bazie jogurtu lub orzechów z dodatkiem świeżych owoców. Dozwolone jest wykorzystywanie słodzików (ksylitolu, stewii, erytrytolu, aspartamu, acesulfamu K czy sacharyny), w ilościach rekomendowanych przez producenta. Uwaga na tzw. zdrowe ciasta/słodycze – mogą być wysokokaloryczne.
- Należy unikać potraw panierowanych i smażonych na głębokim tłuszczu. Preferowane jest pieczenie, gotowanie w wodzie i na parze lub smażenie na patelniach dostosowanych do obróbki termicznej bez dodatku tłuszczu.
- Należy unikać słodzonych napojów gazowanych, soków i nektarów. Każdego dnia zaleca się wypijanie 2 litrów niesłodzonych płynów, najlepiej wody.

5.1.5. Modele żywienia rekomendowane w leczeniu otyłości

Istnieje wiele skutecznych modeli żywieniowych prowadzących do redukcji masy ciała. Kluczową rolę odgrywa w tym przypadku bilans energetyczny. Przy dobrej kontroli spożycia i wydatku energii proporcje makroskładników czy ładunek glikemiczny diety nie warunkują redukcji masy ciała. Wpływ modyfikacji diety na redukcję masy ciała jest związany z indywidualną wrażliwością poszczególnych osób na zastosowane manipulacje żywieniowe. Istnieje jednak kilka modeli żywieniowych, które mogą być korzystne dla pacjentów chorujących na otyłość z współwystępującymi zaburzeniami metabolicznymi, takimi jak insulinooporność, DM2, nadciśnienie tętnicze czy aterogenna dyslipidemia.

5.1.5.1. Dieta śródziemnomorska

Dieta śródziemnomorska, po raz pierwszy opisana w latach 60. ubiegłego wieku na podstawie obserwacji zwyczajów żywieniowych mieszkańców tego regionu, uznawana jest za jedną z najzdrowszych diet świata. Śródziemnomorski model żywienia charakteryzuje się dużą podażą oliwy z oliwek i niskim spożyciem tłuszczów pochodzenia zwierzęcego, dużym spożyciem warzyw i owoców, pełnoziarnistych produktów zbożowych oraz nasion roślin strączkowych, niską podażą czerwonego mięsa, umiarkowanym spożyciem produktów mlecznych i ryb oraz ograniczoną ilością czerwonego wina (rycina 5.2.). Badania potwierdzają, że ten model żywienia znacząco poprawia wrażliwość na insulinę, wykazuje działanie hipolipemizujące oraz hipotensyjne i w związku z tym może być korzystny dla pacjentów z zespołem metabolicznym.



Rycina 5.2. Śródziemnomorska piramida żywienia. Źródło: Fundación Dieta Mediterránea, 2010

5.1.5.2. Dieta DASH

Dieta DASH (dietary approaches to stop hypertension – podejścia żywieniowe zatrzymujące nadciśnienie tętnicze) (tabela 5.3.) powstała w wyniku prowadzenia amerykańskich badań wspieranych przez Narodowy Instytut Chorób Serca, Płuc i Układu Krwiotwórczego (National Heart, Lung, and Blood Institute, NHLBI) w Stanach Zjednoczonych. Głównym założeniem tego modelu żywienia jest ograniczenia spożycia sodu i odpowiednia podaż potasu. Warto podkreślić, że jest to zbiór zasad żywienia (a nie konkretny, wielokrotnie powielany jadłospis), co sprzyja długotrwałej zmianie nawyków żywieniowych. Dieta DASH jest w dużym stopniu zbliżona do modelu śródziemnomorskiego. Obfituje w warzywa i owoce, pełnoziarniste produkty zbożowe, chude produkty mleczne, chude mięso, ryby, orzechy i nasiona roślin strączkowych. Badania potwierdzają, że 2-tygodniowe stosowanie diety DASH może prowadzić do obniżenia ciśnienia tętniczego (skurczowego o około 6 mmHg, rozkurczowego o około 3 mmHg). Ponadto model żywienia DASH korzystnie wpływa na redukcję masy ciała, regulację glikemii oraz obniża ryzyko sercowo-naczyniowe.

Tabela 5.3. Racje pokarmowe diety DASH

Grupy produktów	Ilość porcji na dzień			1 porcja to:
	1600 kcal	2000 kcal	2600 kcal	
Pełnoziarniste produkty zbożowe	6	6–8	10–11	1 kromka chleba 1/2 szklanki płatków 1/2 szklanki ugotowanego ryżu, makaronu, kaszy
Warzywa	3–4	4–5	5–6	1 szklanka surowych warzyw liściastych 1/2 szklanki krojonych surowych lub gotowanych warzyw 1/2 szklanki soku warzywnego
Owoce	4	4–5	5–6	1 średni owoc 1/4 szklanki suszonych owoców 1/2 szklanki świeżych lub mrożonych owoców 1/2 szklanki soku owocowego
Chude lub półtłuste produkty mleczne	2–3	2–3	3	1 szklanka mleka lub jogurtu 45 gram sera
Chude mięso, drób i ryby	3–6	maks. 6	6	30 gram gotowanego mięsa, drobiu lub ryby 1 jajko
Orzechy, pestki, strączki	3 na tydzień	4–5 na tydzień	1	1/3 szklanki orzechów 2 łyżki masła orzechowego 2 łyżki nasion 1/2 szklanki gotowanych roślin strączkowych
Tłuszcze dodane	2	2–3	3	1 łyżeczka miękkiej margaryny 1 łyżeczka oleju roślinnego 1 łyżka majonezu 2 łyżki sosu sałatkowego
Słodzycy i cukry	0	maks. 5 na tydzień	< 2	1 łyżka cukru 1 łyżka galaretki lub dżemu 1/2 szklanki sorbetu 1 szklanka lemoniady

5.1.5.3. Dieta o niskim indeksie glikemicznym

Koncepcję indeksu glikemicznego opracował w roku 1981 David Jenkins. Indeks glikemiczny to wartość pola powierzchni pod krzywą odpowiedzi glikemicznej (mierzonej przez 2 godziny po spożyciu 50 g przyswajalnych węglowodanów z badanego produktu spożywczego) w stosunku do pola odpowiedzi glikemicznej na taką samą ilość węglowodanów pochodząca z produktu referencyjnego (glukozy lub białego pieczywa). Zgodnie z powyższym indeksem uszeregowano produkty spożywcze. Model żywienia z niskim indeksem glikemicznym opiera się na spożywaniu produktów, które w najmniejszym stopniu wpływają na zwiększanie stężenia glukozy we krwi, czyli mają indeks glikemiczny poniżej 55, a także odpowiednim komponowaniu oraz przygotowywaniu posiłków. Dieta ta polecana jest zwłaszcza pacjentom z cukrzycą czy insulinoopornością, jednak badania potwierdzają, iż może być ona korzystna także w aterogennej dyslipidemii czy profilaktyce nowotworów jelita grubego lub piersi.

Aktualne dane nt. indeksu glikemicznego można znaleźć pod adresem: <https://www.glycemicindex.com>.

5.2. Aktywność fizyczna

5.2.1. Wstęp

Zalecane tempo utraty masy ciała wynosi od 0,5 do 1 kg tygodniowo, co wymaga deficytu kalorycznego o wielkości od 500 do 1000 kcal dziennie. Utrzymanie ujemnego bilansu energetycznego na takim poziomie jest trudne do osiągnięcia poprzez samą dietę redukcyjną i może wiązać się z wystąpieniem niedoborów pokarmowych, a także utratą beztłuszczowej masy ciała, co z kolei będzie wiązało się z obniżeniem podstawowej przemiany materii. Ponadto stosowanie się do tak restrykcyjnego planu żywieniowego będzie trudne dla pacjenta i może wiązać się z szybkim zaprzestaniem stosowania się do zaleceń. W związku z powyższym wskazane jest włączenie aktywności fizycznej jako jednego z elementów kompleksowego leczenia otyłości. Warto podkreślić, że:

- połączenie aktywności fizycznej z dietą redukcyjną wiąże się z większą utratą masy ciała oraz lepszym efektem terapeutycznym w porównaniu ze stosowaniem w terapii tylko aktywności fizycznej lub tylko diety redukcyjnej;
- włączenie aktywności fizycznej wiąże się z dodatkową redukcją masy ciała, rzędu 1–3% początkowej masy ciała pacjenta. Wielkość redukcji masy ciała jest skorelowana z długością i intensywnością wysiłku fizycznego;
- wprowadzenie aktywności fizycznej jako elementu terapii nie tylko zwiększa całkowity deficyt energetyczny, ale także wpływa ochronnie na utrzymanie beztłuszczowej masy ciała.

5.2.2. Korzyści płynące z połączenia dietoterapii z odpowiednim poziomem aktywności fizycznej

- Wykazano, że osoby chorujące na otyłość, które są aktywne fizycznie i osiągnęły wysoką wydolność fizyczną, mają mniejsze ryzyko zgonu (bez względu na przyczynę śmierci) niż osoby szczupłe, które charakteryzują się siedzącym trybem życia.
- Poniżej przedstawiono korzyści zdrowotne wynikające z regularnego uprawiania aktywności fizycznej:
 - zwiększenie całkowitego wydatku energetycznego, co wiąże się z możliwością uzyskania większego deficytu energetycznego w połączeniu z dietą redukcyjną,
 - zapobieganie zmniejszeniu spoczynkowego wydatku energetycznego, które związane jest z redukcją masy ciała,
 - zmniejszenie ryzyka wystąpienia choroby sercowo-naczyniowej, cukrzycy typu 2 i wybranych chorób nowotworowych, m.in. raka pęcherza moczowego, piersi, jelita grubego, płuc, żołądka (efekt ten jest dodatkowy i niezależny od samej redukcji masy ciała),
 - obniżenie wartości ciśnienia tętniczego,
 - poprawa tolerancji glukozy, wrażliwości na insulinę i profilu lipidowego,
 - zwiększenie szans na utrzymanie zredukowanej masy ciała po zakończeniu diety redukcyjnej,
 - prewencja utraty beztłuszczowej masy ciała,

- zmniejszenie dolegliwości i nasilenia objawów związanych z występowaniem zapalenia stawów,
- zmniejszenie ryzyka upadków i złamań, a także zachorowania na osteoporozę,
- redukcja objawów związanych z występowaniem depresji i zaburzeń lękowych,
- poprawa wydolności fizycznej,
- poprawa samopoczucia i samooceny,
- poprawa stosowania się pacjenta do zaleceń diety redukcyjnej.

5.2.3. Zalecenia dotyczące poziomu i rodzaju aktywności fizycznej

5.2.3.1. Zalecany czas trwania ćwiczeń

- ≥ 150 minut umiarkowanej aktywności fizycznej, takiej jak szybki marsz, na tydzień (≥ 30 minut aktywności fizycznej dziennie przez większość dni w tygodniu) + 1–3 sesje treningu oporowego na tydzień w celu podtrzymania utraty tkanki tłuszczowej i zapobiegania utracie beztłuszczowej masy ciała.
- Dla uzyskania najlepszych efektów i największej mobilizacji utraty wisceralnej tkanki tłuszczowej: 300 minut umiarkowanej aktywności fizycznej lub 150 minut intensywnej aktywności fizycznej (lub połączenie ekwiwalentu obu) na tydzień.
- 200–300 minut umiarkowanej aktywności fizycznej na tydzień, aby utrzymać zredukowaną masę ciała przez dłuższy okres (> 1 rok).

Wykazano, że aktywność fizyczna o wysokiej intensywności nie powoduje większej redukcji masy ciała niż aktywność o umiarkowanej intensywności, jednak część pacjentów może preferować intensywny wysiłek fizyczny ze względu na uzyskiwanie takiego samego wydatku energetycznego w krótszym czasie.

5.2.3.2. Zalecane formy aktywności fizycznej

Umiarkowanie intensywne aktywność fizyczna:

- wymaga umiarkowanego wysiłku, nieznacznie podnosi częstość oddechów. Swobodne prowadzenie rozmowy z drugą osobą jest możliwe;
- przykładowe aktywności: szybki marsz (pokonywanie 1 km w ciągu 10 minut, prędkość około 6 km/godz.); lekkie prace ogrodowe; spokojna jazda na rowerze; gra w golfa.

Wysokie intensywne aktywność fizyczna:

- wymaga dużego wysiłku i znacząco podnosi częstość oddechów. Swobodne prowadzenie rozmowy z drugą osobą bez robienia przerwy na złapanie oddechu nie jest możliwe;
- przykładowe aktywności: jogging/bieganie; szybkie pływanie; szybka jazda na rolkach; konkurencyjne sporty i/lub gry, np. trening koszykówki, piłki nożnej; skakanie na skakance; jazda na nartach; intensywny trening na urządzeniach do ćwiczeń, np. orbitrek, stepper; aerobik; wspinaczka górską.

Trening oporowy (siłowy):

- wykonywanie około 8–10 ćwiczeń wymagających użycia dużych grup mięśniowych;
- obciążenie: wykorzystywanie obciążenia umożliwiającego wykonanie 10–15 powtórzeń, co prowadzi do zmęczenia;

- przykładowe aktywności: ćwiczenia z gumami oporowymi; trening z hantlami; trening z wykorzystaniem sprzętu kulturystycznego;
- stosowanie tylko treningu oporowego w celu redukcji masy ciała może wiązać się z przeciwnym skutkiem (czyli jej zwiększeniem), co jest związane ze zmianą składu ciała (zwiększenie ilości tkanki mięśniowej);
- wprowadzenie treningu oporowego jest szczególnie istotne u starszych pacjentów – prewencja sarkopenii wiążącej się z utratą masy mięśniowej i obniżaniem funkcji mięśni.

5.2.3.3. Spacer jako wartościowa forma aktywności fizycznej

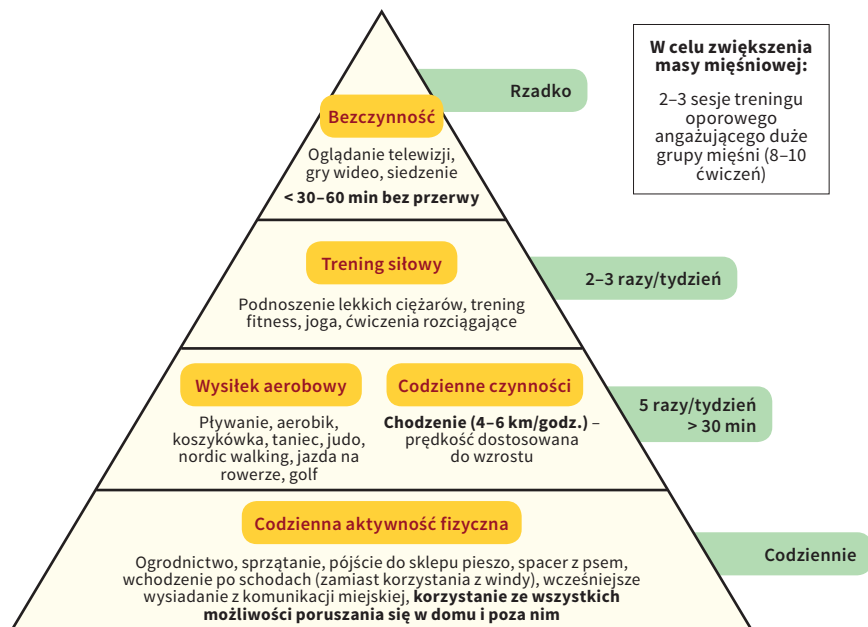
- Spacer/chodzenie jest jedną z najbardziej zalecanych form aktywności fizycznej dla wszystkich pacjentów z nadmierną masą ciała.
- Zalety chodzenia traktowanego jako forma aktywności fizycznej:
 - nie wymaga specjalistycznego sprzętu,
 - nie wiąże się z ponoszeniem żadnych kosztów finansowych,
 - taka forma aktywności fizycznej może być podjęta o każdym czasie, w dowolnym miejscu,
 - pacjent sam decyduje o intensywności i charakterze ćwiczeń, które mogą być zmienione w dowolnym momencie (tempo, wybór terenu, jego nachylenie).
- Dzienna liczba kroków:
 - zalecenie wykonania 10 000 kroków dziennie pojawia się w części wytycznych, jednak straciło ono na popularności na rzecz określania intensywności i czasu trwania aktywności fizycznej (szczegółowo opisane powyżej);
 - określanie liczby kroków jako dziennego celu do osiągnięcia może okazać się jednak przydatne dla części pacjentów, szczególnie gdy korzystają oni z urządzeń monitorujących aktywność fizyczną (np. krokomierze, opaski monitorujące aktywność fizyczną).

5.2.3.4. Dostosowanie rodzaju i intensywności aktywności fizycznej do pacjenta

- Część pacjentów może nie być w stanie dostosować się do zaleceń dotyczących aktywności fizycznej ze względu na stan zdrowia i liczne ograniczenia fizyczne. Dostosowanie rodzaju i poziomu aktywności fizycznej do pacjenta jest szczególnie ważne, gdyż pozwala zwiększyć sukces terapii i zmniejsza ryzyko wystąpienia kontuzji.
- Gdy niemożliwe jest zastosowanie się pacjenta do optymalnych wytycznych, nawet najmniejszy wzrost poziomu aktywności fizycznej (w porównaniu do poziomu wyjściowego) jest zalecany.
- Każdy pacjent cierpiący na otyłość wymaga konsultacji kardiologicznej i wykonania próby wysiłkowej przed przystąpieniem do podejmowania wysoce intensywnych form aktywności fizycznej. Aktywności o umiarkowanej intensywności (np. spacer, pływanie rekreacyjne) nie wymagają takiej oceny – pod warunkiem, że pacjent nie ma żadnych innych chorób współistniejących.
- Włączenie do terapii fizjoterapeuty i/lub trenera personalnego może zostać rozważone, aby zindywidualizować plan ćwiczeń i zwiększyć efekty terapii.

5.2.3.5. Piramida aktywności fizycznej – graficzne przedstawienie zaleceń dotyczących czasu i rodzaju wykonywanej aktywności fizycznej

Rozkład poszczególnych aktywności fizycznych wraz z czasem ich trwania został przedstawiony na rycinie 5.3.



Rycina 5.3. Rozkład poszczególnych aktywności fizycznych wraz z czasem ich trwania. Źródło: opracowanie własne na podstawie: Schutz et al. European Practical and patient- centred guidelines for adult obesity management in primary care. Obes Facts. 2019;12:40-66

5.2.4. Bilans energetyczny a leczenie i prewencja otyłości

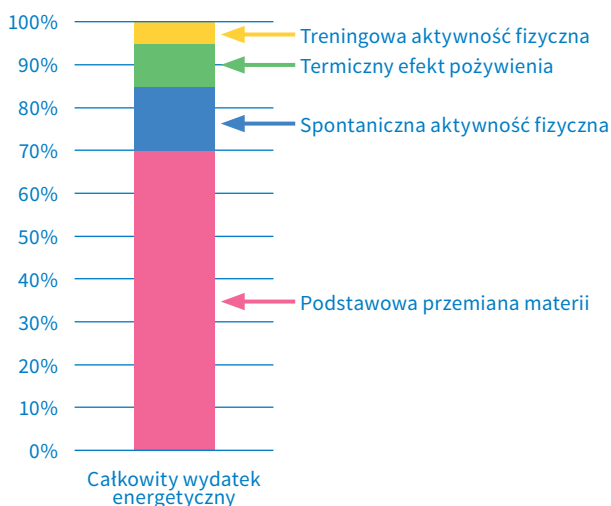
Całkowity wydatek energetyczny oznacza całodobowy wydatek energetyczny człowieka związany z normalnym funkcjonowaniem. Wyróżniamy następujące składowe całkowitego wydatku energetycznego:

- podstawowa przemiana materii – energia niezbędna do utrzymania podstawowych funkcji życiowych w warunkach zupełnego spokoju (zarówno fizycznego, jak i psychicznego), na czczo, w optymalnym klimacie;
- spontaniczna aktywność fizyczna – energia wydatkowana w ciągu dnia na wszystkie czynności, oprócz tych związanych ze spaniem, jedzeniem i aktywnością treningową;
- termiczny efekt pożywienia – okresowy wzrost natężenia przemiany materii i wydatków energetycznych ustroju związany z trawieniem, wchłanianiem i transportem składników odżywczych. Zależy od ilości i składu przyjmowanego pożywienia;
- treningowa aktywność fizyczna – wydatek energetyczny związany z planowaną aktywnością fizyczną (treningiem).

Rycina 5.4. przedstawia procentowy udział ww. czynników w całkowitym wydatku energetycznym.

Stosowanie diety redukcyjnej wiąże się z obniżeniem całkowitego wydatku energetycznego, a także spontanicznej aktywności fizycznej. Wykazano, że efekt ten nie występuje u osób stosujących dietę redukcyjną, ale regularnie trenujących. Zgodnie z ograniczonym modelem całkowitego wydatku energetycznego (rycina 5.5.) sukcesywne zwiększanie stopnia aktywności fizycznej podnosi całkowity wydatek energetyczny do pewnego momentu. Wykonywanie intensywnych treningów może wiązać się z pojawieniem się czynności kompensacyjnych i doprowadzić do obniżenia aktywności fizycznej niezwiązanej z treningiem.

Wprowadzenie treningu siłowego do terapii chroni pacjenta przed obniżeniem spoczynkowej przemiany materii, głównie dzięki zachowaniu beztłuszczowej masy ciała, a także związanemu z treningiem przyspieszeniu przemian metabolicznych.



Rycina 5.4. Procentowy udział czynników w całkowitym wydatku energetycznym. Źródło: opracowanie własne na podstawie: Trexler ET, Smith-Ryan AE, Norton LE. Metabolic adaptation to weight loss: implications for the athlete. J Int Soc Sports Nutr. 2014;11:7



Rycina 5.5. Ograniczony model całkowitego wydatku energetycznego. Źródło: opracowanie własne na podstawie: Pontzer H, Durazo-Arvizu R, Dugas LR, et al. Constrained total energy expenditure and metabolic adaptation to physical activity in adult humans. Curr Biol. 2016;26(3):410–417

5.2.5. Spontaniczna aktywność fizyczna niezwiązana z treningiem a siedzący tryb życia

Zwiększenie poziomu spontanicznej aktywności fizycznej niezwiązanej z treningiem (non-exercise activity thermogenesis, NEAT) i ograniczenie aktywności związanych z siedzącym trybem życia (oglądanie telewizji, korzystanie z komputera) jest bardzo ważnym elementem terapii i jest zalecane wszystkim pacjentom.

5.2.5.1. Spontaniczna aktywność fizyczna niezwiązana z treningiem

- Utrzymywanie niskiego poziomu spontanicznej aktywności fizycznej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem przyrostu masy ciała, w okresie zarówno dziecięcym, jak i dorosłości, dlatego konieczne jest skrócenie czasu pozostawania w bezczynności.
- Odpowiedni poziom spontanicznej aktywności fizycznej niezwiązanej z treningiem jest ściśle skorelowany z utrzymaniem zredukowanej masy ciała w dłuższej perspektywie czasu, a wprowadzenie dodatkowego ruchu niezwiązanego z ćwiczeniami ujemnie koreluje z wartością BMI.
- Zwiększenie wydatku energetycznego poprzez zwiększenie poziomu spontanicznej aktywności fizycznej niezwiązanej z treningiem jest możliwe m.in. poprzez:
 - korzystanie ze schodów zamiast windy lub schodów ruchomych, kiedy to możliwe,
 - rezygnację z dojazdów komunikacją miejską i/lub samochodem na rzecz chodzenia i/lub jazdy rowerem (gdy brak możliwości – opuszczanie komunikacji miejskiej kilka przystanków wcześniej, parkowanie samochodu w pewnej odległości od punktu docelowego),
 - poruszanie się podczas rozmowy przez telefon,
 - w przypadku pracy przy komputerze – regularne przerwy wymagające odejścia od komputera, stojące stanowisko pracy,
 - celowe wydłużanie spacerów (np. dojście do celu dłuższą drogą).

5.2.5.2. Siedzący tryb życia

- Siedzącym trybem życia charakteryzują się pacjenci pokonujący < 5000 kroków dziennie.
- Bezczynność związana z siedzącym trybem życia wiąże się z podejmowaniem aktywności, które wymagają przyjęcia pozycji siedzącej lub leżącej i są związane z bardzo małym wydatkiem energetycznym. Pojawiają się one w środowisku domowym, pracy, podczas transportu i odpoczynku. Zalicza się do nich m.in.: pracę przy komputerze lub używanie komputera do celów rekreacyjnych, oglądanie telewizji, prowadzenie samochodu.
- Jest jednym z czynników ryzyka wystąpienia otyłości i wiąże się ze zwiększonym ryzykiem sercowo-naczyniowym, a także śmiertelnością.
- Wskazane jest maksymalnie 90 minut bezczynności (np. siedzenie, oglądanie telewizji) dziennie.

- Zaleca się, aby okresy bezczynności były w jak największym stopniu zastępowane okresami aktywności:
 - wiąże się to ze zwiększeniem wydatku energetycznego (nawet jeśli nie zostanie podjęta aktywność fizyczna o umiarkowanej lub wysokiej intensywności). Wykazano, że osoby, które rezygnują z pozostawania w spoczynku, często angażują się w lekką aktywność fizyczną,
 - często dochodzi do zmniejszenia ilości przyjmowanego pożywienia dzięki redukcji podjadania, które zwyczajowo towarzyszy aktywnościom związanym z siedzącym trybem życia (np. oglądanie telewizji).

5.2.6. Przestrzeganie zaleceń dotyczących aktywności fizycznej

5.2.6.1. Aktywność fizyczna jako jedyny element leczenia niefarmakologicznego

Stosowanie aktywności fizycznej jako jedynego elementu leczenia niefarmakologicznego otyłości wiąże się z mniejszą redukcją masy ciała (utrata 2–3% początkowej masy ciała) niż redukcja wynikająca z połączenia aktywności fizycznej z dietoterapią (utrata 8–11% początkowej masy ciała).

5.2.6.2. Czynniki wpływające na angażowanie się pacjentów w aktywność fizyczną

Czynniki wewnętrzne:

- przekonania dotyczące korzyści odnoszonych z uprawiania aktywności fizycznej,
- nastrój związany z angażowaniem się w aktywność fizyczną,
- odpowiednie funkcje wykonawcze i prawidłowa budowa struktur mózgu za nie odpowiedzialnych (kora przedczołowa grzbietowo-boczna).

Czynniki zewnętrzne:

- czynniki społeczne (m.in. wsparcie innych osób w angażowanie się w aktywność fizyczną, wspólne uprawianie aktywności fizycznej),
- środowiskowe (m.in. struktura i dostosowanie terenu, dostępność transportu publicznego, bezpieczeństwo, estetyka),
- środowisko domowe jako czynnik wpływający na angażowanie się w aktywności związane z siedzącym trybem życia (oglądanie telewizji, korzystanie z komputera).

Dobór odpowiedniej formy aktywności fizycznej i czasu jej wykonywania pozwala pacjentom na czerpanie z niej radości, co zwiększa stosowanie się do zaleceń i podwyższa prawdopodobieństwo sukcesu terapii.

5.2.6.3. Postrzegane przez pacjentów bariery w podejmowaniu aktywności fizycznej

Pacjenci mogą mieć trudność ze stosowaniem się do zaleceń ze względu na postrzegane bariery związane z wykonywaniem aktywności fizycznej. Część z nich przedstawiono poniżej:

- zły stan zdrowia uniemożliwiający angażowanie się w aktywność fizyczną,
- odczuwanie dolegliwości bólowych,

- zmęczenie,
- brak motywacji,
- obawa przed negatywnymi skutkami aktywności fizycznej, np. wypadek, kontuzja,
- postrzeganie ćwiczeń fizycznych jako nieprzyjemne,
- niska samoocena, brak pewności siebie podczas wykonywania ćwiczeń w środowisku zewnętrznym,
- niekorzystne warunki pogodowe,
- wysokie koszty finansowe.

5.2.7. Rola aktywności fizycznej w utrzymywaniu masy ciała po zakończeniu diety redukcyjnej

Wykazano, że interwencje, podczas których stosowana była dieta redukcyjna w połączeniu z aktywnością fizyczną, wiązały się z większym sukcesem w utrzymywaniu zredukowanej masy ciała w ciągu pierwszego roku niż interwencje opierające się na stosowaniu samej diety redukcyjnej.

- Regularna aktywność fizyczna stabilizuje zredukowaną masę ciała i zmniejsza ryzyko odzyskania tej masy.
- Poziom spontanicznej aktywności fizycznej niezwiązanej z treningiem jest istotnie skorelowany z ryzykiem odzyskania utraconej masy ciała.

5.3. Modyfikacje zachowań w redukcji masy ciała – wybrane zagadnienia

5.3.1. Psychologiczne i społeczne aspekty otyłości

Wśród przyczyn otyłości wymienia się szereg czynników genetycznych, środowiskowych i społecznych.

Terapia otyłości, której bezpośrednią przyczyną jest utrzymywanie dodatniego bilansu energetycznego, nie powinna przysparzać większych problemów. Teoretycznie wystarczy zwiększyć wydatek energetyczny pacjenta lub zmniejszyć spożycie kalorii. W praktyce okazuje się jednak, że to bardzo trudny proces, a sama choroba jest niezwykle skomplikowana, w kontekście zarówno uwarunkowań biologicznych, jak i uwarunkowań psychospołecznych.

Společne uwarunkowania otyłości

Wśród czynników sprzyjających otyłości wymienia się:

- industrializację produkcji żywności,
- łatwy dostęp do tanich wysokoprzetworzonych produktów,
- mały wydatek energetyczny powiązany z pozyskiwaniem żywności,
- konsumpcjonizm,
- siedzący tryb życia.

Na powstawanie choroby wpływają również:

- warunki ekonomiczne,
- wykształcenie,
- aktywność zawodowa,
- miejsce zamieszkania.

Z badań wynika, że niższy status materialny, brak aktywności zawodowej oraz niższy poziom wykształcenia sprzyjają powstawaniu otyłości.

Trudności psychologiczne

Wśród psychologicznych trudności w utrzymaniu prawidłowej masy ciała eksperci wymieniają:

- błędne postrzeganie jedzenia,
- błędne postrzeganie własnego wizerunku,
- zaburzony system kontroli i samoregulacji,
- brak motywacji wewnętrznej,
- zewnątrzsterowność,
- neurotyzm, ekstrawersję,
- życie w przewlekłym stresie oraz brak umiejętności radzenia sobie z emocjami.

Przyczyną otyłości mogą być również zaburzenia psychiczne lub neurologiczne, jak:

- zespół kompulsywnego jedzenia,
- bulimia,
- jedzenie nocne,
- depresja,
- nerwica,
- schizofrenia,
- choroba afektywna,
- sennowłóctwo.

Konsekwencje otyłości

Do najczęściej wymienianych konsekwencji społecznych i psychologicznych otyłości eksperci zaliczają:

- obniżoną jakość życia,
- niską samoocenę, obniżone poczucie własnej skuteczności i efektywności,
- zaburzenia nastroju i depresję,
- nadmierną koncentrację na tematyce zdrowego żywienia,
- dysfunkcje psychoseksualne,
- podwyższony poziom agresji,
- obniżoną aktywność społeczną i zawodową.

Na powyższe czynniki wpływ mają uwarunkowania indywidualne oraz społeczna percepcja otyłości. Nadmiernej masie ciała często towarzyszy stygmatyzacja społeczna, a jej źródłem z jednej strony są stereotypy i błędne przekonania dotyczące osób chorujących na otyłość, a z drugiej – kult doskonałego, szczupłego ciała.

Uwaga!

Warto zachęcać pacjentów do korzystania ze wsparcia psychologicznego w procesie redukcji masy ciała. W sytuacji podejrzenia poważnych zaburzeń lub chorób psychiatrycznych należy pacjenta skierować do lekarza psychiatry.

5.3.2. Dzienniczek żywieniowy

Jednym z podstawowych narzędzi wykorzystywanych w terapii nadmiernej masy ciała jest dzienniczek żywieniowy, który:

- dostarcza niezbędnych informacji specjalście zajmującemu się terapią,
- buduje samoświadomość i samokontrolę pacjenta.

Badania oceniające efektywność stosowania tego narzędzia wskazują na pozytywny wpływ samodzielnego monitorowania diety, aktywności fizycznej oraz masy ciała na skuteczność w zakresie efektów związanych z redukcją masy ciała.

Formy dzienniczka żywieniowego:

- tradycyjna (zeszyt, notes, kalendarz),
- nowoczesna (aplikacja na telefon lub program komputerowy).

Najnowsze badania wskazują, że prowadzenie dzienniczka w postaci aplikacji na telefon jest lepiej akceptowane przez pacjentów (szczególnie młodych) niż formy tradycyjne czy z użyciem komputera.

Dobór odpowiedniego narzędzia powinien być każdorazowo zindywidualizowany.

Podstawowe zalecenia w prowadzeniu dzienniczka

- Do dzienniczka należy wpisywać wszystkie produkty żywnościowe (produkty stałe i napoje), które spożyto w ciągu dnia, nie tylko posiłki główne.
- Dzienniczek powinien być prowadzony na bieżąco, a nie uzupełniany wieczorem albo następnego dnia (prowadzenie dzienniczka na bieżąco zwiększa jego wiarygodność).

Informacje, które powinny być zawarte w dzienniczku żywieniowym

- Skład i wielkość posiłku – początkowo zaleca się wpisywanie miar domowych posiłków, np. łyżeczka, kromka, szklanka. Jeśli w odczuciu specjalisty zapiski nie oddają rzeczywistej wielkości posiłku, należy poprosić o okresowe ważenie produktów.
- Godzina posiłku – rejestrowanie godzin posiłku umożliwia ocenę regularności spożywania poszczególnych posiłków oraz przekąsek w ciągu dnia; pozwala uświadomić pacjentom, kiedy, w ciągu doby, dostarczają najwięcej energii. Specjaliście pozwoli to na ustalenie odpowiedniej strategii postępowania.
- Miejsce spożycia posiłku/okoliczności – informacje, które powinny znaleźć się w tym punkcie, dotyczą zarówno miejsca (dom, praca, samochód), jak i okoliczności spożywania posiłku (impreza rodzinna, oglądanie telewizji, kino). Wskazane jest również, aby pacjent podał, czy jadł na siedząco, na stojąco oraz czy się spieszył.

- Emocje towarzyszące spożywaniu posiłków – zaleca się opisywanie odczuć związanych z posiłkiem, np. rozdrażnienie, zdenerwowanie, spokój, stres, pośpiech. Aby umożliwić pacjentom szybkie uzupełnianie dzienniczka żywieniowego, można zaproponować rysowanie lub wybieranie emotikonów, które charakteryzują samopoczucie pacjenta.
- Informacja o aktywności fizycznej – samodzielne monitorowanie aktywności fizycznej uświadamia pacjentom dokładny poziom aktywności, ułatwia śledzenie postępów w tym zakresie i pomaga w ustaleniu realnego zapotrzebowania energetycznego.
- Pomiar masy ciała, obwodu pasa – zaleca się wykonywanie regularnych cotygodniowych pomiarów masy ciała i obwodu talii miarą krawiecką. Należy poinformować pacjenta, że pomiary powinny być zawsze wykonywane z użyciem tych samych przyrządów, najlepiej rano, na czczo, w lekkiej bieliźnie lub nago, bez obuwia. W uzasadnionych przypadkach pomiary masy ciała muszą być wykonywane częściej. Dotyczy to w szczególności pacjentów z obrzękami, chorobami nerek i niewydolnością serca.

Uwaga!

Specjalista analizujący dane zawarte w dzienniczku żywieniowym powinien być świadomy, że informacje te mogą być niepełne. Z badań naukowych wynika, że niedoszacowanie w zakresie spożytej energii w samodzielnie prowadzonych dzienniczkach żywieniowych może sięgać poziomu 400–500 kcal dziennie.

5.3.3. Częstotliwość, godziny posiłku, podjadanie oraz sposób spożywania posiłków i ich wpływ na masę ciała

- Częstotliwość posiłków – zaleca się indywidualizację zaleceń w tym zakresie uwzględniającą zarówno styl życia, wykonywaną pracę, jak i czynniki psychologiczne oraz rodzaj zaburzeń metabolicznych występujących u pacjenta. Najczęściej w redukcji masy ciała stosuje się od 3 do 5 posiłków dziennie, spożywanych w odstępach 3- do 6-godzinnych.
- Godziny posiłków – zaleca się spożywanie największej ilości kalorii w ciągu dnia w godzinach porannych. Im później w ciągu dnia spożyty jest główny posiłek, tym trudniej osiągnąć efekty terapeutyczne w zakresie redukcji masy ciała. Wiele badań wskazuje również na zależność pomiędzy unikaniem śniadania w godzinach porannych a występowaniem otyłości.
- Podjadanie – zaleca się redukcję podjadania w ciągu dnia. Badania dotyczące zachowań żywieniowych wskazują, że zwyczaj podjadania w ciągu dnia (poza 3–5 głównymi posiłkami) wiąże się ze wzrostem BMI.
- Sposób spożywania posiłku – na wielkość posiłku i spożycie energii wpływa również sposób spożywania posiłku. Oglądanie telewizji, czytanie gazety,

przeglądanie telefonu czy pośpiech powodują zwiększoną konsumpcję. Zaleca się stronięcie od tzw. rozpraszaczy w czasie posiłków, skupienie się na konsystencji, smaku żywności i unikanie jedzenia w pośpiechu.

Uwaga!

W pracy z pacjentem należy podkreślać, że w ocenie spożycia energii uwzględniane powinny być wszystkie produkty spożyte (produkty stałe i napoje) w ciągu doby – zarówno główne posiłki, jak i małe przekąski czy żywność próbowana przy obróbce kulinarnej.

5.3.4. Elementy dialogu motywacyjnego w konsultacji dietetycznej

Niezbędnym elementem interwencji terapeutycznej w procesie redukcji masy ciała jest przekazywanie informacji pacjentom. Często okazuje się jednak, że sama edukacja zdrowotna jest niewystarczająca. Jednym z narzędzi ułatwiających pacjentom podjęcie zmian związanych ze stylem życia jest **dialog motywujący**. Wprowadzenie elementów dialogu motywującego w czasie konsultacji pacjenta otyłego zwiększa szansę na wprowadzenie zaleceń dotyczących terapii.

Dialog motywujący w terapii otyłości to oparta na współpracy i skoncentrowana na pacjencie forma kontaktu, która zmierza do umocnienia motywacji pacjenta do wprowadzania zmian.

Każdej zmianie dokonywanej w życiu, również zmianie w zakresie stylu życia czy redukcji masy ciała, towarzyszy ambiwalencja. Postawa ambiwalentna charakteryzuje się jednoczesnym występowaniem pozytywnego i negatywnego nastawienia do zmiany sytuacji, w której pacjent się znajduje. Celem dialogu motywującego, z punktu widzenia profesjonalisty, jest takie prowadzenie konsultacji, aby pacjent sam przekonał się do korzystnej zmiany, opierając się na własnych przekonaniach i w zgodzie z własnymi wartościami.

Konsultacja oparta na zasadach dialogu motywującego charakteryzuje się:

- zaangażowaniem profesjonalisty i pacjenta,
- upodmiotowieniem pacjenta,
- akceptacją i współczuciem,
- wspieraniem autonomii i dowartościowaniem pacjenta.

W procesie komunikacji z zastosowaniem dialogu motywującego często wykorzystuje się następujące techniki:

- zadawanie pytań otwartych,
- komplementowanie rozumiane jako podkreślanie silnych stron pacjenta oraz docenianie nawet niewielkich postępów terapeutycznych lub trudu wkładanego w pracę nad zmianą,
- aktywne słuchanie i odzwierciedlanie wypowiedzi pacjenta, polegające na powtórzeniu przez profesjonalistę omawianego przez pacjenta problemu i upewnieniu się, czy profesjonalista dobrze rozumie lub interpretuje dany problem,
- podsumowywanie wypowiedzi pacjenta,
- udzielanie rad, zawsze za pozwoleniem pacjenta.

Uwaga!

Podejmowanie dialogu motywującego wymaga pewnych kompetencji i zmiany zachowania u profesjonalisty. W terapii otyłości profesjonalista przechodzi z trybu dowodzącego polegającego na formułowaniu arbitralnych poleceń/rad/rekomendacji na tryb ukierunkowujący. Tryb ukierunkowujący zakłada współtowarzyszenie. Profesjonalista staje się niejako przewodnikiem pacjenta, który sam podejmuje decyzje dotyczące własnej sytuacji zdrowotnej.

5.3.5. Wsparcie w procesie redukcji masy ciała

Nad pacjentem chorującym na otyłość powinien czuwać zespół terapeutyczny składający się z lekarza, dietetyka, psychologa oraz fizjoterapeuty. W zakresie modyfikacji zachowań związanych ze sposobem żywienia istotną rolę odgrywa wsparcie psychologiczne pacjenta.

5.3.5.1. Terapie psychologiczne

Do terapii najczęściej wykorzystywanych w opiece psychologicznej nad pacjentem chorującym na otyłość zaliczamy:

- terapię poznawczo-behawioralną (jej celem jest poprawa funkcjonowania pacjenta poprzez modyfikację zachowań, przekonań i sposobu myślenia),
- terapię psychodynamiczną (oparta na założeniach teorii psychoanalizy),
- terapię w nurcie systemowym (wykorzystywana jest głównie w kontekście terapii rodzinnej),
- terapię skoncentrowaną na rozwiązaniach (koncentracja na osiągnięciu określonego przez pacjenta celu bez szczegółowej analizy problemu; celem jest poszukiwanie najbardziej optymalnego rozwiązania dla sytuacji, w której znajduje się pacjent).

5.3.5.2. Grupy wsparcia

Istotną rolę w redukcji masy ciała może odgrywać grupa wsparcia. W procesie podejmowania zmian związanych z redukcją masy ciała korzyści mogą odnieść uczestnicy następujących grup wsparcia:

- grupy terapeutycznej – skoncentrowanej na rozwiązywaniu problemów uczestników i wspartej przez psychoterapeutę,
- grupy edukacyjnej – ułatwiającej uczestnikom zdobywanie wiedzy na dany temat i posiadającej lidera, który nie musi być formalnym specjalistą,
- grupy samopomocowej – otwartej dla ludzi o podobnych problemach, funkcjonującej bez udziału specjalistów czy moderatorów.

5.3.5.2. Nowoczesne programy i narzędzia wspomagające proces terapii

Wśród nowoczesnych, interaktywnych narzędzi wspomagających proces redukcji masy ciała znajdują się m.in.:

- aplikacje na komputer i telefon (dzienniczki żywieniowe, przypomnienia o konieczności dokonywania pomiarów, rejestratory postępów),

- smartwatche (ułatwiający śledzenie dziennej aktywności fizycznej),
- internetowe programy edukacyjne z elementami interakcji (udzielające informacji dotyczących otyłości, indywidualizujące zalecenia).

Uwaga!

Konsultacja psychologiczna oraz ewentualne wprowadzenie terapii psychologicznej powinny być integralnym elementem procesu leczenia pacjenta cierpiącego na otyłość.

Piśmiennictwo

1. Ali SM, Lindström M. Socioeconomic, psychosocial, behavioural, and psychological determinants of BMI among young women: differing patterns for underweight and overweight/obesity. *Eur J Public Health*. 2006;16(3):325–31, doi: 10.1093/eurpub/cki187.
2. Bąk-Sosnowska M. Miejsce psychologa w leczeniu otyłości. *Forum Med Rodz*. 2009;3(4):297–303.
3. Bieńkowski P, Szulc A, Paszkowski T, Olszanecka-Glinianowicz M. Treatment of overweight and obesity – who, when and how? Interdisciplinary position of the Expert Team. *Nutrition, Obesity & Metabolic Surgery*. 2018;5(1):1–10.
4. Bray GA, Frühbeck G, Ryan DH, Wilding JPH. Management of obesity. *Lancet*. 2016;387(10031):1947–56.
5. Bray GA, Heisel WE, Afshin A, Jensen MD, Dietz WH, Long M, et al. The science of obesity management: an endocrine society scientific statement. *Endocr Rev*. 2018;39(2):79–132.
6. Burke LE, Wang J, Sevcik MA. Self-monitoring in weight loss: a systematic review of the literature. *J Am Diet Assoc*. 2011;111(1):92–102, doi: 10.1016/j.jada.2010.10.008.
7. Carter MC, Burley VJ, Nykjaer C, Cade JE. Adherence to a smartphone application for weight loss compared to website and paper diary: pilot randomized controlled trial. *J Med Internet Res*. 2013;15(4):e32, doi: 10.2196/jmir.2283.
8. CDC. Benefits of physical activity. Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity, National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion. CDC website (data dostępu: 15.05.2020).
9. CDC. Physical activity for a healthy weight. Division of Nutrition, Physical Activity, and Obesity, National Center for Chronic Disease Prevention. 2015, https://www.cdc.gov/healthyweight/physical_activity/ (data dostępu: 15.05.2020).
10. Chen J, Berkman W, Bardouh M, Ng CYK, Allman-Farinelli M. The use of a food logging app in the naturalistic setting fails to provide accurate measurements of nutrients and poses usability challenges. *Nutrition*. 2019;57:208–16, doi: 10.1016/j.nut.2018.05.003.
11. Chin SH, Kahathuduwa CN, Binks M. Physical activity and obesity: what we know and what we need to know. *Obes Rev*. 2016;17(12):1226–44.
12. DiPietro L, Stachenfeld NS. Exercise treatment of obesity. W: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al. (red.). *Endotext*. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000–2017 Aug 9, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278961>.
13. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, et al. European practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obesity Facts*. 2019;12(1):40–66.
14. Esposito K, Maiorino MI, Ceriello A, et al. Prevention and control of type 2 diabetes by Mediterranean diet: a systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010;89:97–102.

15. Garaulet M, Gómez-Abellán P, Alburquerque-Béjar JJ, Lee YC, Ordovás JM, Scheer FA. Timing of food intake predicts weight loss effectiveness. *Int J Obes (Lond)*. 2013;37(4):604–11, doi: 10.1038/ijo.2012.229.
16. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, Garber AJ, Hurley DL, Jastreboff AM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract*. 2016;22 Suppl 3:1–203.
17. Ghobadi S, Hassanzadeh-Rostami Z, Salehi-Marzijarani M, et al. Association of eating while television viewing and overweight/obesity among children and adolescents: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obes Rev*. 2018;19(3):313–20, doi: 10.1111/obr.12637.
18. Greenwood DC, Threapleton DE, Evans CEL, Cleghorn CL, Nykjaer C, Woodhead C, Burley VJ. Glycemic index, glycemic load, carbohydrates, and type 2 diabetes: systematic review and dose-response meta-analysis of prospective studies. *Diabetes Care*. 2013;36(12):4166–71, <http://doi.org/10.2337/dc13-0325>.
19. Harriger JA, Thompson JK. Psychological consequences of obesity: weight bias and body image in overweight and obese youth. *Int Rev Psychiatry*. 2012;24(3):247–53, doi: 10.3109/09540261.2012.678817.
20. Hunter GR, Fisher G, Neumeier WH, Carter SJ, Plainsance EP. Exercise training and energy expenditure following weight loss. *Med Sci Sports Exerc*. 2015;47(9):1950–7.
21. Jakicic JM, Rogers RJ, Davis KK, Collins KA. Role of physical activity and exercise in treating patients with overweight and obesity. *Clin Chem*. 2018;64(1):99–107.
22. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, Ard JD, Comuzzie AG, Donato KA, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation*. 2014;129(25 Suppl 2):102–38.
23. Juruć A, Bogdański P. Otyłość i co dalej? O psychologicznych konsekwencjach nadmiernej masy ciała. *Forum Zab Metab*. 2010;1(4):210–9.
24. Karatzi K, Moschonis G, Choupi E, Manios Y, Healthy Growth Study group. Late-night overeating is associated with smaller breakfast, breakfast skipping, and obesity in children: The Healthy Growth Study. *Nutrition*. 2017;33:141–4, doi: 10.1016/j.nut.2016.05.010.
25. Kim BY, Choi DH, Jung CH, Kang SK, Mok JO, Kim CH. Obesity and physical activity. *J Obes Metab Syndr*. 2017;26(1):15–22.
26. Lopez-Minguez J, Gómez-Abellán P, Garaulet M. Timing of breakfast, lunch, and dinner. Effects on obesity and metabolic risk. *Nutrients*. 2019;11(11):2624, doi: 10.3390/nu11112624.
27. Mattes RD. Snacking: a cause for concern. *Physiol Behav*. 2018;193(Pt B):279–83, doi: 10.1016/j.physbeh.2018.02.010.
28. Mediterranean diet pyramid, https://adst.mp.pl/s/www/pacjenci/piramide_INGLES.pdf (data dostępu: 30.05.2019).
29. Miller WR, Rollnick S. *Dialog motywujący. Jak pomóc ludziom w zmianie*. Kraków: Wydawnictwo Uniwersytetu Jagiellońskiego; 2014.
30. Nagle CM, Olsen CM, Ibiebele TI, et al. Glycemic index, glycemic load and endometrial cancer risk: results from the Australian National Endometrial Cancer study and an updated systematic review and meta-analysis. *Eur J Nutr*. 2013;52(2):705–15, doi: 10.1007/s00394-012-0376-7.
31. NHLBI. Your guide to lowering your blood pressure with DASH eating plan, https://www.nhlbi.nih.gov/files/docs/public/heart/new_dash.pdf (data dostępu: 30.05.2019).
32. Oka T, Borkman T. Krótka historia, idea i teorie związane z istnieniem grup samopomocowych z perspektywy międzynarodowej. W: Jordan P (red.). *Od pomocy do samopomocy*. Warszawa: Stowarzyszenie Centrum Wspierania Aktywności Lokalnej CAL; 2003.
33. Oyster CK. *Grupy*. Poznań: Zysk i Sk-a; 2002.

34. Paddon-Jones D, Rasmussen BB. Dietary protein recommendations and the prevention of sarcopenia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2009;12(1):86–90.
35. Polish Diabetes Association. 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol*. 2020;9(1):18–9.
36. Polskie Towarzystwo Dietetyki. Standardy leczenia dietetycznego otyłości prostej u osób dorosłych. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Dietetyki. *Dietetyka*. 2015;8(wyd. specj.).
37. Pontzer H, Durazo-Arvizu R, Dugas LR, et al. Constrained total energy expenditure and metabolic adaptation to physical activity in adult humans. *Curr Biol*. 2016;26(3):410–7, doi: 10.1016/j.cub.2015.12.046, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4803033>.
38. Raynor HA, Champagne CM. Position of the Academy of Nutrition and Dietetics: interventions for the treatment of overweight and obesity in adults. *J Acad Nutr Diet*. 2016;116(1):129–47.
39. Saneei P, Salehi-Abargouei A, Esmailzadeh A, Azadbakht L. Influence of Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diet on blood pressure: a systematic review and meta-analysis on randomized controlled trials. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2014;24(12):1253–61.
40. Sarwer DB, Grilo CM. Obesity: psychosocial and behavioral aspects of a modern epidemic: introduction to the special issue. *Am Psychol*. 2020;75(2):135–8, doi: 10.1037/amp0000610.
41. Schutz et al. European Practical and patient-centred guidelines for adult obesity management in primary care. *Obes Facts*. 2019;12:40–66, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30673677>.
42. Schwingshackl L, Hobl LP, Hoffmann G. Effects of low glycaemic index/low glycaemic load vs. high glycaemic index/ high glycaemic load diets on overweight/obesity and associated risk factors in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J*. 2015;14:87, <http://doi.org/10.1186/s12937-015-0077-1>.
43. Schwingshackl L, Hoffmann G. Long-term effects of low glycemic index/load vs. high glycemic index/load diets on parameters of obesity and obesity-associated risks: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2013;23(8):699–706.
44. Seagle HM, Strain GW, Makris A, et al. Position of the American Dietetic Association: weight management. *J Am Diet Assoc*. 2009;109(2):330–46.
45. Trexler ET, Smith-Ryan AE, Norton LE. Metabolic adaptation to weight loss: implications for the athlete. *J Int Soc Sports Nutr*. 2014;11(1):7, <https://jissn.biomedcentral.com/articles/10.1186/1550-2783-11-7>.
46. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, Finer N, Fried M, Mathus-Vliegen E, et al. Obesity Management Task Force of the European Association for the Study of Obesity. Management of obesity in adults: European clinical practice guidelines. *Obesity Facts*. 2008;1(2):106–16.
47. U.S. Department of Health and Human Services. National Heart, Lung, and Blood Institute. Managing overweight and obesity in adults: systematic evidence review from the Obesity Expert Panel. 2013, <https://www.nhlbi.nih.gov/sites/default/files/media/docs/obesity-evidence-review.pdf>.
48. Uerlich MF, Yumuk V, Finer N, Basdevant A, Visscher TLS. Obesity management in Europe: current status and objectives for the future. *Obesity Facts*. 2016;9(4):273–83.
49. Venn BJ, Green TJ. Glycemic index and glycemic load: measurement issues and their effect on diet-disease relationships. *Eur J Clin Nutr*. 2007;61 Suppl 1:S122–31.
50. WHO Consultation on Obesity. Geneva: WHO; 1999 & World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 2000.
51. WHO/FAO/UNU. Human energy requirements: report of a joint FAO/WHO/UNU Expert Consultation, Rome 17–24 October 2001. Rome: Food and Agriculture Organization of the United Nations; 2004.

52. WHO Regional Office for Europe. The challenge of obesity in the WHO European Region and the strategies for response. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2007, <https://apps.who.int/iris/handle/10665/326533>.
53. World Gastroenterology Organization. WGO Global Guideline. Obesity (full version). WGO 2011, <http://www.worldgastroenterology.org/UserFiles/file/guidelines/obesity-english-2011.pdf>.
54. Yumuk V, Frühbeck G, Oppert JM, Woodward E, Toplak H. An EASO position statement on multidisciplinary obesity management in adults. *Obes Facts*. 2014;7(2):96–101.
55. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, Schindler K, Busetto L, Micic D, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts*. 2015;8(6):402–24.



LECZENIE FARMAKOLOGICZNE OTYŁOŚCI

prof. dr hab. n. med. Paweł Bogdański,
dr hab. n. med. Monika Szulińska

Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych
oraz Dietetyki Klinicznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

6.1. Farmakoterapia otyłości – uwagi ogólne	85
6.1.1. Farmakoterapia otyłości – dlaczego potrzebna?	85
6.1.2. Cele farmakoterapii	85
6.1.3. Wskazania do farmakoterapii otyłości	85
6.1.4. Czas terapii	86
6.1.5. Ocena skuteczności farmakoterapii w codziennej praktyce klinicznej	86
6.1.6. Cechy leku odpowiedniego dla długotrwałego leczenia otyłości	86
6.2. Leki zarejestrowane do leczenia otyłości dostępne w Polsce	87
6.3. Wybór opcji terapeutycznej	92
6.3.1. Redukcja masy ciała i dowody na utrzymanie zredukowanej masy ciała	93
6.3.2. Wpływ farmakoterapii na choroby współistniejące	93
6.3.3. Stan przedcukrzycowy	94
6.3.4. Cukrzyca typu 2	94
6.3.5. Farmakoterapia otyłości – wpływ na pozostałe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego	95
6.3.6. Wpływ na wartości ciśnienia tętniczego	95
6.3.7. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe leków stosowanych do leczenia otyłości	95
6.3.8. Wpływ farmakoterapii na zdrowie psychiczne i jakość życia	96
6.4. Algorytm decyzyjny – lek z wyboru u pacjentów chorujących na otyłość	97

6. Leczenie farmakologiczne otyłości

W bieżącym rozdziale przedstawiamy najistotniejsze kwestie dotyczące farmakoterapii w otyłości, skupiając się na aspekcie praktycznym, tak aby mogli Państwo z przekonaniem sięgnąć po lek, jeżeli zaistnieje taka potrzeba.

Aktualne zalecenia i rekomendacje przedstawione w rozdziale dotyczącym leczenia farmakologicznego otyłości oparte są na dobrze udokumentowanych dowodach pochodzących z badań klinicznych trwających minimum 6 miesięcy.

6.1. Farmakoterapia otyłości – uwagi ogólne

6.1.1. Farmakoterapia otyłości – dlaczego potrzebna?

Farmakoterapia jest częścią kompleksowej strategii leczenia otyłości. Podobnie jak w innych chorobach przewlekłych, świadomość licznych zagrożeń zdrowotnych sprawia, że nieskuteczność postępowania nefarmakologicznego powinna być wskazaniem do wdrożenia farmakoterapii. **Efekt leczenia nefarmakologicznego u pacjentów chorujących na otyłość wynosi zwykle 3–5% utraty wyjściowej masy ciała i często nie jest utrzymywany w czasie.** Biernie przyglądanie się rozwojowi kolejnych powikłań otyłości i niepodjęcie próby wykorzystania skutecznych metod terapeutycznych, w tym farmakoterapii, powinny być oceniane jako zaniechanie, podobnie jak w przypadku braku zastosowania odpowiednich metod leczenia u chorych na nadciśnienie tętnicze, cukrzycę, hipercholesterolemię, uzależnienie od produktów tytoniowych i inne choroby przewlekłe.

6.1.2. Cele farmakoterapii

Cele stosowania farmakoterapii to: ułatwienie pacjentowi stosowania się do zaleceń dotyczących zmian sposobu odżywiania, zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań otyłości lub poprawa w ich zakresie oraz poprawa jakości życia.

6.1.3. Wskazania do farmakoterapii otyłości

Farmakoterapia powinna być stosowana nie tylko u chorych na otyłość, ale również u części osób z nadwagą. Niemniej jednak należy podkreślić, że przed włączeniem leku należy podjąć terapię nefarmakologiczną, która u części pacjentów może okazać się skuteczna.

Zgodnie z obowiązującymi wskazaniami leczenie farmakologiczne powinno być zastosowane, w połączeniu z dietą o obniżonej kaloryczności i zwiększonym wysiłkiem fizycznym, u osób:

- dorosłych (w wieku ≥ 18 lat),
- z wyjściową wartością BMI ≥ 30 kg/m² lub ≥ 27 kg/m² z przynajmniej jedną związaną z nieprawidłową masą ciała chorobą współistniejącą, taką jak zabu-

zienia gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub DM2), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub obturacyjny bezdech senny).

Wdrożenie terapii farmakologicznej nie zwalnia z obowiązku prowadzenia kompleksowej terapii niefarmakologicznej, o czym należy przypominać choremu podczas każdej wizyty, jak również weryfikować jej stosowanie.

6.1.4. Czas terapii

Krótkotrwałe stosowanie farmakoterapii (3–6 miesięcy) nie przynosi długotrwałych korzyści zdrowotnych i nie jest rekomendowane. Dlatego podejmując decyzję o zastosowaniu farmakoterapii, należy planować jej dłuższe stosowanie – co najmniej 12 miesięcy. Aktualnie uważa się, że farmakoterapię powinno się stosować tak długo, jak jest skuteczna i dobrze tolerowana, ponieważ otyłość jest chorobą przewlekłą.

6.1.5. Ocena skuteczności farmakoterapii w codziennej praktyce klinicznej

Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami potwierdzeniem skuteczności farmakoterapii jest redukcja wyjściowej masy ciała o $\geq 5\%$ w okresie 3-miesięcznego leczenia z zastosowaniem leku w dawce terapeutycznej. Należy zaznaczyć jednak, że farmakoterapia może być również stosowana w celu utrzymania zredukowanej masy ciała uzyskanej wcześniej poprzez postępowanie niefarmakologiczne.

Skuteczność leczenia farmakologicznego wymaga stosowania leku przez co najmniej 12 miesięcy. Nawet jeśli nie osiągnięto w tym czasie spodziewanych celów terapeutycznych w odniesieniu do masy ciała, to odnotowanie korzyści wynikających z leczenia i dobra tolerancja leku są podstawą do kontynuowania terapii.

Każdorazowo przy stwierdzeniu braku skuteczności farmakoterapii należy wykluczyć potencjalne przyczyny niesatysfakcjonujących wyników:

- niestosowanie się do zaleceń niefarmakologicznych,
- bariery utrudniające efektywne leczenie dietetyczne oraz regularną aktywność fizyczną,
- czynniki psychologiczne i socjologiczne,
- niewłaściwe stosowanie leku.

Jeśli po 3-miesięcznym okresie kompleksowej terapii otyłości z zastosowaniem określonej opcji farmakologicznej w pełnej lub maksymalnie tolerowanej dawce nie osiągnięto spadku masy ciała $\geq 5\%$ wyjściowej masy ciała i wykluczono wszystkie potencjalne przyczyny nieskuteczności terapii, należy rozważyć wykrzystanie innego leku. Argumentem za utrzymaniem leku pomimo braku spadku masy ciała o $\geq 5\%$ są potwierdzone w trakcie terapii korzyści w zakresie kontroli chorób i zaburzeń towarzyszących otyłości, tj. m.in. lepsza kontrola nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, zaburzeń lipidowych.

6.1.6. Cechy leku odpowiedniego dla długotrwałego leczenia otyłości

- Znany mechanizm działania.
- Potwierdzona skuteczność w badaniach klinicznych, których czas obserwacji wynosi minimum rok.

- Zmniejszenie masy ciała w trakcie badań klinicznych o $\geq 5\%$ w porównaniu z wynikiem stosowania placebo lub $\geq 5\%$ utraty masy ciała u przynajmniej 35% pacjentów, a efekt ten osiąga przynajmniej dwa razy więcej chorych w porównaniu z grupą placebo.
- Dowody na korzyści w zakresie redukcji powikłań związanych z nadmierną masą ciała.
- Dobra tolerancja kliniczna.
- Brak ryzyka uzależnienia.
- Utrzymywanie się zadowalających wyników podczas długotrwałego stosowania, niewystępowanie ciężkich powikłań odległych.

Obecnie na terenie Unii Europejskiej zarejestrowane są trzy preparaty wykorzystywane w leczeniu otyłości. Ich skuteczność i bezpieczeństwo udowodniono w badaniach klinicznych. Należą do nich: inhibitor lipaz z przewodu pokarmowego – orlistat (Xenical®), chlorowoderek bupropionu i chlorowoderek naltreksonu (Mysimba®) oraz analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu 1 – liraglutyd (Saxenda®).

Uwaga!

Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami nie powinno się używać leków, które nie zostały zarejestrowane do leczenia otyłości. Wykorzystanie niezarejestrowanych leków do leczenia pacjentów chorujących na otyłość powinno być traktowane analogicznie jak wykorzystanie niezarejestrowanych leków do leczenia choroby niedokrwiennej serca, nadciśnienia tętniczego, DM2 i innych chorób przewlekłych. Wykorzystanie niezarejestrowanych w konkretnej chorobie i wskazaniu leków może być niebezpieczne i/lub nieefektywne oraz niesie ze sobą określone skutki prawne. W terapii otyłości nie zaleca się również wykorzystywania niezarejestrowanych leków OTC (over-the-counter).

6.2. Leki zarejestrowane do leczenia otyłości dostępne w Polsce

- **Inhibitor lipaz – orlistat (Xenical®)** (tabela 6.1.)
 - Działający obwodowo lek przeciw otyłości.
 - Jest silnym, specyficznym i długo działającym inhibitorem lipaz wytwarzanych w przewodzie pokarmowym.
 - Działa on w świetle żołądka i jelita cienkiego po utworzeniu wiązania z aktywnym miejscem serynowym lipazy żołądkowej i trzustkowej.
 - Pozbawiony aktywności enzym nie hydrolizuje tłuszczu, przyjętego w pożywieniu w postaci triglicerydów, do wchłaniających się wolnych kwasów tłuszczowych oraz monoglicerydów, przez co zmniejsza wchłanianie tłuszczów o około 30%. W rezultacie triglicerydy są wydalane w kale, przyczyniając się do powstania deficytu kalorycznego.

- Po zaprzestaniu podawania orlistatu aktywność lipazy wraca do normy dzięki ciągłemu wydzielaniu enzymu do światła przewodu pokarmowego.
- Orlistat nie wpływa na uczucie sytości i głodu.

Tabela 6.1. Działania niepożądane, przeciwwskazania i dawkowanie orlistatu wg ChPL (charakterystyka produktu leczniczego)

Działania niepożądane	Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne ¹	Dawkowanie
<ul style="list-style-type: none"> – układ pokarmowy: (bardzo często) plamienie tłuszczowe z odbytu, bóle brzucha, dyskomfort w jamie brzusznej, gazy z wydzieliną, parcie na stolec, tłuszczowe lub oleiste stolce, wzdęcie z oddawaniem gazów, płynne stolce, częstsze oddawanie stolca – bóle głowy – hipoglikemie u chorych z cukrzycą 	<ul style="list-style-type: none"> – nadwrażliwość na orlistat lub substancje pomocnicze – zespół złego wchłaniania – cholestaza – karmienie piersią – ciąża 	<ul style="list-style-type: none"> – < 18. r.ż. – zaburzenia czynności wątroby i nerek – podeszły wiek – leki – interakcje² 	<ul style="list-style-type: none"> – 1 kapsułka 120 mg, przyjęta bezpośrednio przed jedzeniem, w czasie jedzenia lub w ciągu godziny po spożyciu każdego głównego posiłku i popita wodą. Jeśli pacjent nie spożywa posiłku lub gdy posiłek nie zawiera tłuszczu, dawkę należy pominąć – 3 × 1 kapsułka (120 mg)³

¹ Brak badań

² Cyklosporyna, akarboza, doustne leki przeciwzakrzepowe, amiodaron, lewotyroksyna, leki przeciwpadaczkowe (walproinian, lamitrygina)

³ Lek dostępny w Polsce, obecnie rzadko stosowany; nieznaczny w stosunku do placebo spadek masy ciała oraz częste działania niepożądane z przewodu pokarmowego znacznie ograniczają stosowanie orlistatu w leczeniu otyłości

• Połączenie chlorowodorku bupropionu i naltreksonu (Mysimba®) (tabela 6.2.)

- Lek zawiera w tabletkę o przedłużonym uwalnianiu 8 mg chlorowodorku naltreksonu i 90 mg chlorowodorku bupropionu, co odpowiada 7,2 mg naltreksonu i 78 mg bupropionu.
- Substancje te są stosowane od wielu lat w monoterapii (bupropion – leczenie depresji i uzależnienia od nikotyny, naltrekson – leczenie uzależnienia od alkoholu w celu wspomaganie abstynencji poprzez zmniejszenie potrzeby spożywania alkoholu).
- Bupropion jest substancją należącą do β -ketoamfetamin, inhibitorem wychwytu zwrotnego dopaminy i noradrenaliny oraz niekompetencyjnym antagonistą receptorów nikotynowych; zwiększa produkcję i uwalnianie hormonu stymulującego wydzielanie melanocytów (hormon α -melanotropowy, melanotropina α – α -melanocyte-stimulating hormone, α -MSH) oraz β -endorfin z komórek proopiomelanokortyny w jądrze łukowatym podwzgórza.

- Naltrekson jest antagonistą receptora opioidowego μ , w mniejszym stopniu – receptorów κ , a w jeszcze mniejszym stopniu – receptorów δ .
- W efekcie lek w mechanizmie centralnym hamuje ośrodek głodu, pobudza ośrodek sytości oraz zmniejsza uczucie apetytu.

Tabela 6.2. Działania niepożądane, przeciwwskazania i dawkowanie naltreksonu/bupropionu wg ChPL

Działania niepożądane	Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne	Dawkowanie
bezsennosc, ból głowy, uczucie suchości w ustach oraz nudności i wymioty, utrata apetytu, pobudzenie, lęk w pierwszych tygodniach stosowania, drżenia, zawroty głowy, wzrost ciśnienia tętniczego, bóle brzucha, zaparcia, wzrost potliwości	<ul style="list-style-type: none"> – nadwrażliwość na którąkolwiek substancję czynną lub pomocniczą – niewyrównane nadciśnienie tętnicze – padaczka występująca obecnie lub napady padaczkowe w wywiadzie – guz nowotworowy ośrodkowego układu nerwowego – okres bezpośrednio po nagłym odstawieniu alkoholu lub benzodiazepin u osoby uzależnionej – choroba afektywna dwubiegunowa w wywiadzie – przyjmowanie bupropionu lub naltreksonu w innym wskazaniu niż zmniejszenie masy ciała – żarłoczność psychiczna lub jadłowstręt psychiczny obecnie bądź w przeszłości – uzależnienie od długotrwałego przyjmowania opioidów lub opiatów (np. metadonu) oraz czas bezpośrednio po ich odstawieniu u osoby uzależnionej – przyjmowanie inhibitorów monoaminoooksydazy (MAO) – ciężkie zaburzenia czynności wątroby – schyłkowa niewydolność nerek lub ciężkie zaburzenia czynności nerek – ciąża i okres karmienia piersią 	<ul style="list-style-type: none"> – decyzje o zastosowaniu produktu leczniczego u chorych w wieku 65–75 lat należy podejmować indywidualnie, po rozważeniu korzyści i ryzyka, a podczas leczenia należy szczególnie uważnie monitorować tę grupę pacjentów. Nie zaleca się stosowania tego produktu leczniczego u osób powyżej 75. roku życia i poniżej roku życia – leki – interakcje¹ 	zaleca się przyjmowanie tabletek w czasie posiłku ²

¹ Wielorakie potencjalne interakcje wynikają głównie z wpływu bupropionu i jego metabolitów na wątrobowy układ enzymatyczny CYP2D6; podczas terapii mogą wystąpić interakcje m.in. z tamoksyfemem, risperidonem, tiorydazyną, metoprololem, propafenonem, cyklofosfamidem, klopidoogrelem, tiklopidyną

² Dawkowanie:

Dawka w tabletkach	Tydzień
1 – 0 – 0	1.
1 – 0 – 1	2.
2 – 0 – 1	3.
2 – 0 – 2	4.

Uwaga!

- Inne preparaty opioidowe należy odstawić na 7 do 10 dni przed włączeniem naltreksonu/bupropionu.
- Inhibitory MAO mogą zwiększać ryzyko wzrostu ciśnienia tętniczego, dlatego w ciągu 14 dni od przyjęcia MAO nie należy stosować naltreksonu/bupropionu.
- Naltreksonu/bupropionu nie należy spożywać z posiłkami wysokotłuszczowymi ($\geq 55\%$ tłuszczu), ponieważ zwiększa to ogólnoustrojową ekspozycję na lek.
- Jeżeli u pacjentów przyjmujących naltrekson/bupropion istnieje konieczność włączenia terapii lekami metabolizowanymi przez cytochrom CYP2D6, dawka początkowa powinna być mniejsza niż rekomendowana i ewentualnie stopniowo zwiększana. Dotyczy to m.in. leków: selektywne inhibitory wychwytu zwrotnego serotoniny, **β -blokery**, leki przeciwpsychotyczne, **leki antyarytmiczne 1C**, leki przeciwdepresyjne.
- Bupropion jest metabolizowany głównie przez CYP2B6, dlatego u pacjentów przyjmujących inhibitory CYP2B6 (**tiklopidyna**, **klopidogrel**) nie należy przekraczać dawki naltreksonu/bupropionu 2 razy 1 tabletką.
- Induktory CYP2B6 (lopinawir, karbamazepina, fenobarbital) zmniejszają skuteczność naltreksonu/bupropionu.

• **Analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu 1 – liraglutyd (Saxenda®)** (tabela 6.3.)

- Acylowany analog ludzkiego glukagonopodobnego peptydu 1 (glucagon-like peptide 1, GLP-1) wytwarzany w komórkach *Saccharomyces cerevisiae* metodą rekombinacji DNA (Saxenda, 6 mg/ml, roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu).
- Sekwencja aminokwasów jest w 97% zgodna z sekwencją aminokwasów w cząsteczce endogennej ludzkiego GLP-1.
- Wiąże się z receptorem GLP-1 (GLP-1R) i aktywuje go.
- Działa centralnie na neurony proopimelanokortyny (POMC)/CART, poprawiając sytość i uczucie sytości oraz zmniejszając głód, z przejściowym efektem zmniejszającym opróżnianie żołądka, przez co kontroluje łaknienie, a zmniejszając uczucie głodu oraz ograniczając potrzebę zjedzenia pożywienia, zmniejsza się spożycie pokarmu.
- Powoduje zmniejszenie masy ciała u ludzi głównie w wyniku utraty tkanki tłuszczowej, przy czym względna ilość trzewnej tkanki tłuszczowej zmniejsza się bardziej niż ilość podskórnej tkanki tłuszczowej; nie zwiększa wydatku energetycznego w porównaniu z placebo.

Tabela 6.3. Działania niepożądane, przeciwwskazania i dawkowanie liraglutynu wg ChPL

Działania niepożądane	Przeciwwskazania bezwzględne	Przeciwwskazania względne (brak badań)	Dawkowanie
<ul style="list-style-type: none"> - zaburzenia żołądka i jelit: (bardzo często) nudności, wymioty, biegunka, zaparcie; (często) suchota w jamie ustnej, dyspepsja, zapalenie żołądka, refluks żołądkowo-przetykowy, ból w nadbrzuszu, nadmierna produkcja gazów jelitowych, odbijanie się, wzdęcie brzucha - zaburzenia psychiczne: (często) bezsenność - zaburzenia układu nerwowego: (często) zawroty głowy, zaburzenia smaku 	<ul style="list-style-type: none"> - nadwrażliwość na liraglutyn lub substancje pomocnicze - ostre zapalenie trzustki w wywiadzie - rak rdzeniasty tarczycy w wywiadzie rodzinnym - MEN2 w wywiadzie - ciąża 	<ul style="list-style-type: none"> - > 75. r.ż. - < 18. r.ż. - GFR < 30 ml/h - ciężkie zaburzenia czynności wątroby - leki – interakcje¹ 	<ul style="list-style-type: none"> - dawka początkowa 0,6 mg/dobę podskórnie - dawka docelowa 3,0 mg/dobę²

GFR (glomerular filtration rate) – współczynnik przesączania kłębuszkowego; MEN2 (multiple endocrine neoplasia type 2) – zespół gruczolakowatości wewnątrzwydzielniczej typu 2

¹ Nie można wykluczyć klinicznie istotnej interakcji z substancjami czynnymi o słabej rozpuszczalności lub wąskim indeksie terapeutycznym, takimi jak warfaryna. Po rozpoczęciu leczenia liraglutynem u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny zaleca się częstsze monitorowanie wartości INR (international normalised ratio – międzynarodowy współczynnik znormalizowany)

² Dawkowanie:

Dawka	Tydzień
0,6 mg/dobę	1.
1,2 mg/dobę	2.
1,8 mg/dobę	3.
2,4 mg/dobę	4.
3,0 mg/dobę	podtrzymująca

Stopniowanie dawki leku może złagodzić objawy niepożądane z przewodu pokarmowego, jeżeli takowe wystąpią

Uwaga!

- Należy podawać wyłącznie podskórną, raz na dobę, o dowolnej porze, niezależnie od posiłków.
- Wstrzyknięcia należy wykonywać w powłoki jamy brzusznej, udo lub ramię.
- Miejsce wstrzyknięcia i porę podania można zmienić bez dostosowywania dawki. Jednakże lepiej jest wstrzykiwać produkt leczniczy w przybliżeniu o tej samej porze dnia, po wybraniu najbardziej dogodnej pory.
- Leku nie należy mieszać z innymi lekami podawanymi we wstrzyknięciach (np. z insuliną).
- Jeśli dawka została pominięta i nie upłynęło jeszcze 12 godz. od zwykłej pory podania leku, dawkę należy przyjąć możliwie jak najszybciej. Jeśli do pory podania następną dawkę pozostało mniej niż 12 godz., należy opuścić pominiętą dawkę i następną dawkę przyjąć o zwykłej porze, zgodnie ze schematem dawkowania raz na dobę. Nie należy przyjmować dodatkowej dawki ani zwiększać dawki następnego dnia w celu uzupełnienia dawki pominiętej.
- Stosowanie liraglutylu nie jest zalecane u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit, gdyż wiąże się z wystąpieniem przemijających działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego, w tym nudności, wymiotów i biegunki.
- Stosowanie agonistów receptora GLP-1 wiąże się z ryzykiem rozwoju ostrego zapalenia trzustki. Odnotowano kilka przypadków ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania liraglutylu. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki.
- Możliwość zwiększenia ryzyka wystąpienia kamicy żółciowej, a tym samym zapalenia pęcherzyka żółciowego, w wyniku znacznego zmniejszenia masy ciała, tylko częściowo tłumaczy wzrost częstości występowania tych zaburzeń podczas stosowania liraglutylu. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego.
- Amerykańskie Towarzystwo Endokrynologów Klinicznych w uzgodnieniu z Amerykańską Agencją ds. Żywności i Leków (U.S. Food and Drug Administration, FDA) nie zaleca nadzoru kalcytoniny oraz badania ultrasonograficznego tarczycy u osób leczonych liraglutylem. Guzki tarczycy u tych osób powinny być leczone zwykle stosowanymi metodami.

6.3. Wybór opcji terapeutycznej

Indywidualna odpowiedź na konkretną opcję terapeutyczną może odbiegać od wyników uzyskiwanych w badaniach klinicznych. **Za wybór leku i rzutu zawsze jest odpowiedzialny lekarz, który na podstawie indywidualnej i kompleksowej oceny chorego na otyłość** oraz wyniku analizy:

- przyczyn rozwoju otyłości u konkretnego pacjenta,
- współwystępujących powikłań otyłości,
- mechanizmu działania leku,
- przeciwwskazań i potencjalnych interakcji lekowych,
- profilu bezpieczeństwa i działań niepożądanych leku,
- drogi podania i częstotliwości dawkowania leku,
- ceny leku

podjmuje ważną decyzję terapeutyczną, mającą na celu:

- skuteczną i trwałą redukcję masy ciała,
- zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań otyłości i konieczności ich leczenia,
- korzystny wpływ na współistniejące z otyłością zaburzenia i choroby.

6.3.1. Redukcja masy ciała i dowody na utrzymanie zredukowanej masy ciała

Wszystkie trzy opcje terapeutyczne wykazały większą skuteczność w redukcji masy ciała w porównaniu z placebo w okresie co najmniej rocznej obserwacji. Wpływ liraglutylu, orlistatu oraz kombinacji naltreksonu/bupropionu na stopień redukcji masy ciała przedstawiono na podstawie przeglądu systemowego i meta-analizy randomizowanych badań (tabela 6.4.).

Farmakoterapia stanowi skuteczną opcję terapeutyczną w celu utrzymania zredukowanej masy ciała uzyskanej w wyniku kompleksowego postępowania niefarmakologicznego oraz jako prewencja przed ponownym przyrostem masy ciała. Dowody w tym zakresie przedstawiono jedynie dla liraglutylu i orlistatu.

Tabela 6.4. Dowody na utrzymanie zredukowanej masy ciała i na prewencję przed ponownym przyrostem masy ciała

	Orlistat	Naltrekson/ bupropion	Liraglutyd
Procentowa utrata masy ciała po uwzględnieniu placebo w okresie 1 roku	-2,9%	-4,8%	-5,4%
Odsetek pacjentów, u których osiągnięto $\geq 5\%$	54% vs 33% placebo	48% vs 16% placebo	63,2% vs 27,1% placebo
Odsetek pacjentów, u których osiągnięto $\geq 10\%$	26% vs 14% placebo	25% vs 7% placebo	33,1% vs 10,6% placebo
Utrata masy ciała po uwzględnieniu placebo w czasie ponadrocznej obserwacji	-2,8 kg w 4-letnim badaniu	brak badań	-4,2% w 3-letnim badaniu
Efekt w zakresie utrzymania wcześniej uzyskanej redukcji masy ciała	mniejszy o 2,4 kg przyrost masy ciała w czasie 3 lat w porównaniu do placebo	brak badań	dotatkowy 6% spadek masy ciała po uwzględnieniu placebo w czasie roku

6.3.2. Wpływ farmakoterapii na choroby współistniejące

Nowoczesną farmakoterapię otyłości powinno charakteryzować zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań otyłości oraz korzystna modyfikacja chorób i zaburzeń, które potwierdzono u pacjenta chorującego na otyłość. Oczywiście korzyści w tym zakresie, zgodnie z wymogami medycyny opartej na dowodach (evidence-based medicine, EBM), muszą być rzetelnie udokumentowane na podstawie wyników pochodzących z randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo.

6.3.3. Stan przedcukrzycowy

Ze względu na wielokrotnie zwiększone ryzyko rozwoju DM2 u pacjentów chorujących na otyłość ochrona przed rozwojem cukrzycy należy do niezwykle ważnych celów terapii otyłości. U osób z rozpoznanym stanem przedcukrzycowym (nieprawidłowa glikemia na czczo i/lub nieprawidłowa tolerancja glukozy) z BMI ≥ 27 kg/m² leki zarejestrowane do leczenia otyłości skutecznie opóźniają rozwój DM2. **Dowody w tym zakresie przedstawiono jedynie dla liraglutynu i orlistatu.**

6.3.4. Cukrzyca typu 2

U osób chorujących na DM2 z BMI ≥ 27 kg/m² leki zarejestrowane do leczenia otyłości wraz z terapeutyczną modyfikacją stylu życia (leczenie dietetyczne, aktywność fizyczna, interwencja psychologiczna) są skuteczne w redukcji masy ciała i poprawie kontroli glikemii. **Najsilniejsze dowody przedstawiono dla liraglutynu**, słabsze dla kombinacji naltreksonu/bupropionu oraz orlistatu (tabela 6.5.). Poprawa kontroli glikemii w przypadku kombinacji naltreksonu/bupropionu wynika jedynie z redukcji masy ciała. W przypadku orlistatu efekt ten jest częściowo niezależny od spadku masy ciała. W przypadku liraglutynu, który w dawkach 1,2 mg oraz 1,8 mg zarejestrowany jest do leczenia DM2, korzyści w zakresie poprawy kontroli glikemii znacznie wykraczają poza wpływ skutecznej redukcji masy ciała. Lepsza kontrola glikemii obserwowana jest również u pacjentów, u których spadek masy ciała jest niewielki. Zastosowanie farmakoterapii w leczeniu otyłości umożliwia zmniejszenie dawek leków hipoglikemicznych.

Tabela 6.5. Wpływ omawianych produktów leczniczych na gospodarkę węglowodanową i lipidową

	Orlistat	Naltrekson/bupropion	Liraglutyd
Wpływ na stan przedcukrzycowy	37,3% redukcja ryzyka rozwoju DM2 w 4-letniej obserwacji	brak badań	79% redukcja ryzyka rozwoju DM2 w 3-letniej obserwacji
Wpływ na HbA1c u pacjentów z rozpoznaną DM2 po uwzględnieniu placebo w czasie rocznej obserwacji	-0,4%	-0,5%	-1,0%
Wpływ na profil lipidowy w okresie 1 roku	-0,27 mmol/l TC -0,21 mmol/l LDL -0,02 mmol/l HDL -0,00 TG	-1,5 mmol/l TC +7,2 mmol/l HDL -9,6 TG	-2,3 mmol/l TC -2,4 mmol/l LDL +1,9 mmol/l HDL -9,3 TG

DM2 (*diabetes mellitus type 2*) – cukrzyca typu 2; HbA1c (*hemoglobin A1c, glycated hemoglobin*) – glikowana hemoglobina; HDL (*high-density lipoproteins*) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (*low-density lipoproteins*) – lipoproteiny o niskiej gęstości; TC (*total cholesterol*) – cholesterol całkowity; TG – trójglicerydy

6.3.5. Farmakoterapia otyłości – wpływ na pozostałe czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego

Poza wpływem skutecznej redukcji masy ciała z zastosowaniem nowoczesnej farmakoterapii otyłości na parametry gospodarki węglowodanowej i lipidowej wzrasta liczba dowodów na korzystną modyfikację innych czynników ryzyka sercowo-naczyniowego. Zidentyfikowane korzyści kardiometaboliczne potwierdzone dla poszczególnych opcji terapeutycznych w badaniach klinicznych stanowią niezwykle ważne argumenty za wyborem optymalnej farmakoterapii u konkretnego pacjenta.

6.3.6. Wpływ na wartości ciśnienia tętniczego

W czasie rocznej obserwacji z zastosowaniem orlistatu, po uwzględnieniu placebo, stwierdzono średni spadek ciśnienia skurczowego o 1,9 mmHg oraz 1,5 mmHg. Spadek ciśnienia tętniczego obserwowano również w przypadku liraglutylu – odpowiednio 2,8 mmHg i 0,9 mmHg.

Zastosowanie kombinacji naltreksonu/bupropionu wiązało się ze wzrostem zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio o 1,8 mmHg i 0,9 mmHg. Lek ten osłabia korzystną modyfikację ciśnienia tętniczego związaną z redukcją masy ciała. Ten niekorzystny efekt wynika prawdopodobnie z zahamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Naltrekson/bupropion jest przeciwwskazany u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Zaleca się zachowanie większej ostrożności u pacjentów chorujących na nadciśnienie z dobrze kontrolowanymi wartościami ciśnienia tętniczego.

6.3.7. Bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe leków stosowanych do leczenia otyłości

Zarówno FDA, jak i Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency, EMA) przy rejestracji orlistatu, naltreksonu/bupropionu oraz liraglutylu nie wymagały dowodów potwierdzających bezpieczeństwo serowo-naczyniowe pochodzących z badań Cardiovascular Outcomes Trials. Potencjalne, zwiększone ryzyko wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych może być podstawą do zmiany oczekiwań agencji regulacyjnych. Niekorzystny wzrost ciśnienia tętniczego oraz tętna u pacjentów stosujących sibutraminę stanowił podstawę do weryfikacji jej bezpieczeństwa w badaniu SCOUT. Zwiększone ryzyko wystąpienia zawału niezakończonego zgonem stało się pretekstem do stopniowego wycofania leku.

W badaniu LEADER zastosowanie liraglutylu w dawce 1,8 mg u pacjentów z DM2, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i średnim BMI 32,5 kg/m² wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Udokumentowanie wpływu liraglutylu 1,8 mg na zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału lub udaru niezakończonego zgonem u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 (ze średnim BMI = 32,6 kg/m²) stanowiło podstawę do akceptacji przez FDA bezpieczeństwa serowo-naczyniowego liraglutylu w dawce 3,0 mg u pacjentów chorujących na otyłość bez współistniejącej cukrzycy.

W przeprowadzonym badaniu LIGHT z zastosowaniem naltreksonu/bupropionu ze względu na wcześniejsze, niż planowo, zakończenie badania nie uzyskano jednoznacznych wyników. Zaplanowano przeprowadzenie kolejnego badania w celu potwierdzenia bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego leku.

Dotychczas nie przeprowadzonego żadnego badania Cardiovascular Outcomes Trials z zastosowaniem orlistatu.

Tabela 6.6. Farmakoterapia otyłości – udokumentowany wpływ na inne powikłania otyłości

	Orlistat	Naltrekson/ bupropion	Liraglutyd
Wpływ na NASH	nie uzyskano poprawy	brak badań	poprawa
Wpływ na PCOS	brak badań	brak badań	zmniejszanie masy ciała o 5,2 kg w czasie 6 miesięcy; kilka badań wykazało znaczną utratę wagi i redukcję testosteronu, z mieszanymi wynikami w odniesieniu do poprawy parametrów insulinooporności i wzorców menstruacyjnych
Wpływ na zespół bezdechu w czasie snu	brak badań	brak badań	redukcja AHI o 6 na godzinę

AHI (apnea-hypopnea index) – wskaźnik bezdechów i sptyczonych oddechów; NASH (non-alcoholic steatohepatitis) – niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby; PCOS (polycystic ovary syndrome) – zespół policystycznych jajników

6.3.8. Wpływ farmakoterapii na zdrowie psychiczne i jakość życia

Chociaż związek między zdrowiem psychicznym a otyłością jest złożony, większość badań pokazuje, że skuteczne leczenie otyłości wiąże się z poprawą parametrów zdrowia psychicznego i poprawą jakości życia (quality of life, QoL). Dwa z trzech leków zarejestrowanych do leczenia otyłości działają w centralnym układzie nerwowym. Ważne zatem jest, aby ustalić ich wpływ na parametry zdrowia psychicznego i jakość życia.

Wykazano, że liraglutyd w dawce 3,0 mg poprawia QoL związaną ze zdrowiem u osób z chorobą otyłościową i stanem przedcukrzycowym oraz QoL zależną od masy ciała u osób z DM2.

Także w przypadku naltreksonu/bupropionu wykazano większą poprawę QoL zależnej od masy ciała w porównaniu z placebo. W trwających do 56 tygodni badaniach klinicznych nad leczeniem otyłości u dorosłych pacjentów w grupie, której podawano naltrekson/bupropion, nie odnotowano żadnych samobójstw ani prób samobójczych. W tych badaniach myśli samobójcze zgłosiło 3 pacjentów (0,20%) z 1515 leczonych placebo oraz 1 pacjent (0,03%) z 3239 leczonych naltreksonem/bupropionem.

6.4. Algorytm decyzyjny – lek z wyboru u pacjentów chorujących na otyłość

Ponieważ brakuje badań bezpośrednio porównujących skuteczność i bezpieczeństwo stosowania leków zarejestrowanych do leczenia otyłości, należy opierać się na danych zgodnych z założeniami EBM. Obecny stan wiedzy wskazuje, że liraglutyd stanowi lek z wyboru u większości chorujących na otyłość ze względu na powszechne występowanie czynników ryzyka lub powikłań sercowo-naczyniowych.

Wśród wielu korzystnych cech liraglutytu, udokumentowanych i szczególnie ważnych z klinicznego punktu widzenia, wymienia się:

- największy wpływ na zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Działanie to, w odróżnieniu od pozostałych leków, znacznie wykracza poza redukcję masy ciała. Korzyści wynikające ze stosowania dwóch innych wymienionych wyżej preparatów są związane jedynie ze zmniejszeniem masy ciała. W przypadku liraglutytu u 69% pacjentów ze stanem przedcukrzycowym doszło do normalizacji wartości glikemii w czasie rocznego stosowania liraglutytu. Trzyletnie stosowanie leku zmniejszyło ryzyko rozwoju cukrzycy u 80% chorych w stanie przedcukrzycowym, jeśli jednak doszło do jej rozwoju, to czas do jej rozpoznania wydłużył się 2,7-krotnie. U chorych na cukrzycę stosowanie liraglutytu spowodowało spadek stężenia HbA1c o 1,3% w porównaniu z wartością wyjściową; w praktyce klinicznej pozwala to na m.in. zmniejszenie dawek stosowanej insuliny;
- działanie kardioprotekcyjne – jedynie dla liraglutytu udowodniono zmniejszenie ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych u chorych na otyłość ze współistniejącą cukrzycą i jawną klinicznie miażdżycą. Udokumentowanie wpływu liraglutytu na zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału lub udaru niezakończonego zgonem stanowi podstawę do rozważenia wykorzystania tego leku u wszystkich osób chorujących na otyłość zagrożonych zdarzeniami sercowo-naczyniowymi;
- otyli pacjenci z nadciśnieniem tętniczym to kolejna grupa pacjentów, u której należy rozważyć stosowanie liraglutytu, tym bardziej że mechanizm działania preparatu złożonego naltrekson/bupropion skutkuje wzrostem ciśnienia tętniczego. Istnieją dowody sugerujące, że agonści GLP-1 korzystnie wpływają na funkcję naczyń, zwiększając rozkurcz zależny od śródbłonka, zwiększając aktywność syntazy tlenu azotu, poprawiając rezerwę prędkości przepływu wieńcowego i zmniejszając wytwarzanie rozpuszczalnych ICAM-1 i VCAM-1. Wykazano, że liraglutyd zmniejsza stężenie endoteliny 1, białka indukującego skurcz naczyń, wytwarzanego przez komórki śródbłonka. W większości badań klinicznych obserwowano pozytywny wpływ liraglutytu na ciśnienie tętnicze, a metaanaliza z 2019 roku wykazała jednoznacznie, że liraglutyd w porównaniu z placebo znacząco zmniejsza SBP (systolic blood pressure – skurczowe ciśnienie krwi) u osób z nieprawidłową glikemią lub bez.

Liraglutyd powinien być zatem stosowany jako lek z wyboru u osób z nadwagą i otyłością, u których współistnieją: kliniczne cechy insulinooporności, zespół

metaboliczny, stan przedcukrzycowy (nieprawidłowa glikemia na czczo, upośledzona tolerancja glukozy), DM2, miażdżycy i jej następstwa kliniczne, czynniki ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Lek ten można łączyć z powszechnie zalecaną i stosowaną metforminą.

Dotychczasowe doświadczenia kliniczne oraz mechanizm działania preparatu złożonego naltrekson/bupropion pozwalają na próbę określenia szczególnych subpopulacji pacjentów z nadwagą lub otyłością, u których wykorzystanie tej opcji terapeutycznej może być szczególnie korzystne. Chlorowodorek naltreksonu/chlorowodorek bupropionu to połączenie dwóch leków. Naltrekson jest antagonistą receptora opioidowego, stosowanym od dziesięcioleci w leczeniu uzależnienia od alkoholu i opioidów. Bupropion jest szeroko stosowanym lekiem przeciwdepresyjnym, który hamuje wychwyty zwrotny dopaminy i norepinefryny. Zatem zastosowanie preparatu złożonego należy w pierwszej kolejności rozważyć u pacjentów chorych na otyłość, której towarzyszy depresja, u osób, które podjęły decyzję o zaprzestaniu palenia tytoniu lub u których doszło do istotnego wzrostu masy ciała po zaprzestaniu palenia. Korzystne będzie również rozważenie tego leku u pacjentów, u których otyłość rozwija się na podłożu podjadania.

Orlistat znajduje swoje zastosowanie u osób preferujących pokarmy tłuste i mających problem ze zmianą nawyków żywieniowych. Z tego powodu budzi pewne kontrowersje wśród pacjentów, którzy po spożyciu pokarmu zawierającego tłuszcze mogą odczuwać działania niepożądane leku pod postacią biegunek tłuszczowych, wzdęć czy wycieku oleistej treści z odbytu. Redukcja masy ciała jest tu związana z obniżeniem wchłaniania tłuszczów z przewodu pokarmowego i zmniejszeniem wartości energetycznej diety, co w konsekwencji prowadzi do ujemnego bilansu energetycznego w ustroju pacjenta.

Uwaga!

Rozważając propozycję farmakoterapii otyłości dla pacjenta bez istotnych schorzeń towarzyszących i z niskim ryzykiem sercowo-naczyniowym, należy wziąć pod uwagę wszystkie dostępne i zarejestrowane w Polsce leki: orlistat, naltrekson/bupropion i liraglutyd.

Nie ma bezpośrednich badań porównawczych, które jednoznacznie wskazywałyby na różnice w skuteczności, zaś kryteria włączenia pacjentów do badań niezbędnych w procesie rejestracji leków nie pozwalają na określenie bardziej specyficznych cech pacjenta. Należy przedstawić pacjentowi wszystkie dostępne opcje terapeutyczne i umożliwić mu współuczestnictwo w podjęciu decyzji o wyborze pierwszego preparatu. Kontynuacja terapii lub wymiana na inny lek będzie zależała zarówno od skuteczności, jak i od tolerancji leczenia.

Piśmiennictwo

1. Billes SK, Sinnayah P, Cowley MA. Naltrexone/bupropion for obesity: an investigational combination pharmacotherapy for weight loss. *Pharmacol Res.* 2014;84:1-11.
2. Bogdański P, Filipiak KJ, Kowalska I, et al. Interdyscyplinarne stanowisko w sprawie rozpoznawania i leczenia otyłości. *Forum Zab Metab.* 2020;11(2):47-54.
3. Cena H, Chiovato L, Nappi RE, et al. Obesity, polycystic ovary syndrome, and infertility: a new avenue for GLP-1 receptor agonists. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(8):1-15, <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa285>.
4. European Association for the Study of Obesity (EASO). Obesity: an underestimated threat: public perceptions of obesity in Europe. *Opinium, EASO, Medtronic*; maj 2015.
5. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet.* 2010;376:595-605.
6. Heffron SP, Parham JS, Pendse J, Alemán JO. Treatment of obesity in mitigating metabolic risk. *Circ Res.* 2020;126(11):1646-65, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.119.315897.
7. Jelsing J, Vrang N, Hansen G, Raun K, Knudsen LB. Liraglutide: short-lived effect on gastric emptying-long lasting effects on body weight. *Diabetes Obes Metab.* 2012; 14(6):1-8.
8. McNeely W, Benfield P. Orlistat. *Drugs.* 1998;56(2):241-9; discussion 250, doi: 10.2165/00003495-199856020-00007.
9. Novo-Nordisk. Product monograph. Saxenda, https://www.novonordisk.ca/content/dam/Canada/AFFILIATE/www-novonordisk-ca/OurProducts/PDF/Saxenda_PM_English.pdf.
10. Olszanecka-Glinianowicz M. Otyłość jako narastający problem medyczny i społeczny – co może zrobić lekarz rodzinny? *Terapia.* 2014;22:11-4.
11. Pedersen SD, Manjoo P, Wharton S. Canadian adult obesity clinical practice guidelines: pharmacotherapy in obesity management, <https://obesitycanada.ca/guidelines/pharmacotherapy> (data dostępu: sierpień 2020).
12. Picciotto MR, Mineur YS. Nicotine, food intake, and activation of POMC neurons. *Neuropsychopharmacology.* 2013;38(1):245.
13. Roche. Product monograph. Xenical, https://www.rochecanada.com/PMs/Xenical/Xenical_PM_E.pdf.
14. Secher A, Jelsing J, Baquero AF, et al. The arcuate nucleus mediates GLP-1 receptor agonist liraglutide-dependent weight loss. *J Clin Invest.* 2014;124(10):4473-88, doi: 10.1172/JCI75276.balance.
15. Tripp AC. Bupropion, a brief history of seizure risk. *Gen Hosp Psychiatry.* 2010;32(2): 216-7.
16. Valeant. Product monograph. Contrave, https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00043849.PDF.
17. Yumuk V, Tsigos C, Fried M, et al. European guidelines for obesity management in adults. *Obes Facts.* 2015;8(6):402-24.
18. Zhao X, Huang K, Zheng M, et al. Effect of liraglutide on blood pressure: a meta-analysis of liraglutide randomized controlled trials. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):4, <https://doi.org/10.1186/s12902-018-0332-5>.



LECZENIE CHIRURGICZNE OTYŁOŚCI

prof. dr hab. n. med. Tomasz Banasiewicz

Katedra i Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej
i Onkologii Gastroenterologicznej, Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

7.1. Chirurgia bariatryczna	101
7.2. Wskazania i przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego	102
7.3. Kompleksowe przygotowanie do leczenia operacyjnego	104
7.4. Rodzaje zabiegów operacyjnych	106
7.5. Opieka okołoperacyjna	108

7. Leczenie chirurgiczne otyłości

7.1. Chirurgia bariatryczna

Chirurgia bariatryczna, czyli chirurgiczne leczenie otyłości, jest w niektórych przypadkach konieczną opcją terapeutyczną. Operacja musi stanowić element kompleksowego leczenia, może być wykonana jedynie u pacjenta znajdującego się pod opieką zespołu leczącego, w którego skład wchodzi chirurg, anestezjolog, lekarze internści w zakresie leczenia otyłości (interna, diabetologia, endokrynologia, inne konieczne specjalności), dietetyk, psycholog/psychiatra. Ostateczną decyzję odnośnie kwalifikacji do leczenia chirurgicznego, jak również doboru rodzaju zabiegu i techniki operacyjnej, podejmuje chirurg. Sam zabieg operacyjny wymaga odpowiedniego przygotowania pacjenta, często wielomiesięcznego, z jednej strony musi być wykonany u pacjenta przygotowanego optymalnie, z drugiej zaś strony często nie powinien być odraczany zbyt długo. Bardzo ważna jest świadomość, tak w zespole leczącym, jak i u pacjenta, że chirurgiczne leczenie otyłości nie jest w żaden sposób tożsame z redukcją masy ciała i możliwością powrotu do braku ograniczeń żywieniowych. Zabieg chirurgiczny to stworzenie warunków, nowej sytuacji anatomicznej, która ma na celu umożliwienie stopniowej redukcji masy ciała, przy zachowaniu odpowiedniego stylu życia przez pacjenta.

Chirurgia bariatryczna nie jest sposobem na bezpośrednią redukcję nadmiernej masy ciała, ale pozwala na wytworzenie nowej sytuacji anatomicznej (najczęściej obecnie wykonanie rękawowej resekcji żołądka (sleeve gastrectomy, SG)), która przy odpowiednim stylu życia pomaga zredukować masę ciała, a następnie utrzymać ją na akceptowalnym poziomie.

Pierwsze zabiegi chirurgiczne w leczeniu otyłości, wykonywane w latach 50. i 60., polegały na wyłączeniu z funkcji części przewodu pokarmowego poprzez różnego rodzaju zespolenia jelita czczego z krętym bądź też bezpośrednio z jeli-tem grubym. Efektem było stworzenie przez Payne'a oraz DeWinda standardu polegającego na zespoleniu proksymalnego 35-centymetrowego odcinka jelita czczego z jelitem krętym w odległości 10 cm od zastawki krętniczo-kątniczej. Warto wspomnieć, iż zabiegi takie wykonywane były, jako pierwsze w Polsce, w Klinice Chirurgii w Poznaniu (prof. R. Góral, prof. M. Tuszewski). Niekorzystne następstwa metaboliczne i funkcjonalne spowodowały jednak zarzucenie tej techniki na rzecz technik ograniczających objętość żołądka (podział lub częściowe wycięcie). Kolejne modyfikacje tych technik polegały na zmniejszeniu powierzchni żołądka poprzez jego podział za pomocą silikonowego drenu (silastic ring vertical gastro-

plasty, SRVG) lub siatki prolenowej (pionowa opaskowa plastyka żołądka – vertical banded gastroplasty, VBG) czy też dalszych zmianach polegających na wprowadzeniu opasek z możliwością regulowania stopnia zacisku. Dalszy rozwój technik chirurgicznych odbywał się w dwóch zakresach:

- zabiegów tzw. wyłączających, w których wykonywano zespolenia w obrębie przewodu pokarmowego ze skróceniem drogi pasażu,
- zabiegów tzw. resekcyjnych, czyli polegających na usunięciu fragmentu przewodu pokarmowego.

Ta pierwsza grupa to zabieg polegający na zmniejszeniu objętości górnej części żołądka poniżej 50 ml z pionowym podziałem żołądka i wykorzystaniem pętli Roux z kolejnymi modyfikacjami, z których najważniejszą chyba było zastąpienie wycięcia dalszej części żołądka wycięciem osiowym od strony krzywizny większej, co umożliwiło zachowanie odźwiernika i jego funkcji. Przykładem zabiegu resekcyjnego, który jest najczęściej wykonywanym obecnie zabiegiem chirurgicznego leczenia otyłości, jest SG wykonywana w technice laparoskopowej.

Ten rodzaj częściowego wycięcia żołądka jest nie tylko operacją wpływającą na mechaniczne ograniczenie możliwości przyjmowania pokarmów, ale przede wszystkim wpływa na stężenie hormonów regulujących spożycie pokarmów (greliny i polipeptydu PYY).

Chirurgia bariatryczna to ważna część chirurgii, rocznie w skali świata wykonuje się kilkaset tysięcy tego typów zabiegów. W Polsce ten sposób leczenia staje się coraz bardziej popularny. W roku 2003 zaczęto działania na rzecz powołania Sekcji Chirurgicznego Leczenia Otyłości Towarzystwa Chirurgów Polskich, w roku 2005 sekcja została zatwierdzona przez Zarząd Główny Towarzystwa Chirurgów Polskich. Obecna nazwa sekcji to Sekcja Chirurgii Metabolicznej i Bariatrycznej Towarzystwa Chirurgów Polskich (przewodniczący prof. dr hab. Jacek Szeliga). Podstawą zaprezentowanych poniżej szczegółowych informacji są „Polskie rekomendacje w zakresie chirurgii bariatrycznej i metabolicznej”, dostępne również na stronie internetowej sekcji: www.bariatria.tchp.pl.

7.2. Wskazania i przeciwwskazania do leczenia chirurgicznego

Należy raz jeszcze podkreślić, że zasadniczym warunkiem leczenia chirurgicznego jest nieskuteczność leczenia zachowawczego, co bezwzględnie wymaga wcześniejszego podjęcia próby takiego leczenia. Zabiegi bariatryczne rekomendowane są u pacjentów pomiędzy 18. a 65. rokiem życia. Nie jest to jednak przedział bezwzględny, w uzasadnionych przypadkach można operować pacjentów młodszych i starszych. W przypadku osób starszych kryterium decydującym będzie ich ogólny stan zdrowia i brak bezpośrednich zagrożeń zabiegu (znieczulenia). Należy pamiętać, iż osoby te zazwyczaj obciążone są szeregiem schorzeń współwystępujących, zabieg operacyjny może poprawić w niektórych przypadkach komfort ich życia, nie wpłynie jednak w zdecydowanej większości na eliminację czy złagodzenie przebiegu schorzeń dodatkowych. Zabiegi u osób poniżej 18. roku życia powinny być oczywiście poprzedzone wcześniejszą próbą leczenia zachowawczego

oraz rozmową z rodzicami (opiekunami) i samym pacjentem. Zabiegi powinny być wykonywane w specjalistycznych ośrodkach i można je rozważyć u dzieci rozumiejących rodzaj zabiegu, jego następstwa i konsekwencje, z odpowiednią dojrzałością układu kostno-szkieletowego oraz płciową, gdy:

- BMI wynosi $> 40 \text{ kg/m}^2$ (lub 99. percentyl w odniesieniu do normy dla wieku) i występuje co najmniej jedna choroba wywołana otyłością,
- BMI wynosi pomiędzy 35 a $39,9 \text{ kg/m}^2$ w przypadku współistniejącej istotnej choroby metabolicznej wklajającej nadmierną masę ciała, jak DM2, zespół bezdechu sennego o średnim lub ciężkim przebiegu, idiopatyczne nadciśnienie śródczaszkowe (pseudotumor cerebri), NASH.

W przypadku pacjentów pomiędzy 18. a 65. rokiem życia wskazania do leczenia chirurgicznego obejmują:

- BMI równy lub wyższy niż 40 kg/m^2 ;
- BMI w przedziale 35 – 40 kg/m^2 u chorych, u których chirurgicznie indukowana redukcja masy ciała może przynieść potencjalną poprawę w zakresie chorób wywołanych otyłością, np.: DM2, nadciśnienia tętniczego, chorób układu sercowo-naczyniowego, zespołu bezdechu sennego, zespołu hipowentylacji spowodowanego otyłością, chorób stawów wymagających leczenia operacyjnego, NASH, NAFLD, hiperlipidemii, bezpłodności żeńskiej, w tym związanej z PCOS; istotne są też wskazania społeczne lub psychologiczne, sytuacje, gdy otyłość jest powodem dyskwalifikacji od istotnej formy leczenia zabiegowego w zakresie innych specjalności (np. zabiegi ortopedyczne, zabiegi neurochirurgiczne, chirurgia przepuklin);
- BMI w przedziale $30,0$ – $34,9 \text{ kg/m}^2$ ze współwystępującą DM2, w razie utrzymywania się hiperglikemii mimo stosowania leków doustnych oraz insuliny.

Przeciwwskazania do chirurgicznego leczenia otyłości można podzielić na bezwzględne i względne. Do podstawowych przeciwwskazań bezwzględnych należą:

- choroby nieuleczalne prowadzące do wyniszczenia, np. czynna choroba nowotworowa, zespół nabytego niedoboru odporności,
- choroby stanowiące zagrożenie dla życia w krótkim czasie, np. świeży zawał serca, przewlekła obturacja dróg oddechowych dużego stopnia, lub stanowiące duże zagrożenie śródoperacyjne, jak ciężkie zaburzenia krzepnięcia,
- choroby endokrynologiczne stanowiące podłoże dla otyłości, np. zespół Cushinga,
- brak współpracy ze strony chorego, brak zrozumienia istoty zabiegu, brak możliwości udziału w długoterminowej kontroli, brak akceptacji efektu zabiegu,
- czynne uzależnienie od alkoholu lub narkotyków (konieczny co najmniej roczny okres udokumentowanej abstynencji), choroby psychiczne niepoddające się kontroli mimo leczenia i farmakoterapii; upośledzenie umysłowe ciężkiego stopnia,
- okres 12 miesięcy poprzedzający planowaną ciążę, ciąża i karmienie (do czasu rozwiązania i zakończenia laktacji); po upływie 24 miesięcy od daty wykonania zabiegu bariatrycznego nie ma przeciwwskazań do zajścia w ciążę.

Do przykładowych przeciwwskazań względnych zaliczyć można: zwiększenie masy ciała w okresie bezpośrednio poprzedzającym zabieg operacyjny świadcząco o braku współpracy z pacjentem, znaczne ograniczenie wydolności fizycznej,

ciężką niewydolność krążeniowo-oddechową, aktywną chorobę wrzodową, która wymaga leczenia przed zabiegiem operacyjnym. W przypadku pacjentów z bezobjawowym zakażeniem *H. pylori* eradykacja przed zabiegiem operacyjnym jest zalecana, ale nie bezwzględnie konieczna; opinia onkologa u chorych leczonych w przeszłości onkologicznie.

7.3. Kompleksowe przygotowanie do leczenia operacyjnego

Jak wspomniano powyżej, leczenie operacyjne otyłości wymaga kompleksowego przygotowania pacjenta. Jest to proces wymagający jego aktywnego udziału, który nie powinien trwać krócej niż 3 miesiące (optymalnie 6–12 miesięcy). W tym czasie pacjent powinien odbyć przynajmniej 3 wizyty u lekarza koordynującego leczenie bariatryczne lub u innych osób wchodzących w skład wielodyscyplinarnego zespołu.

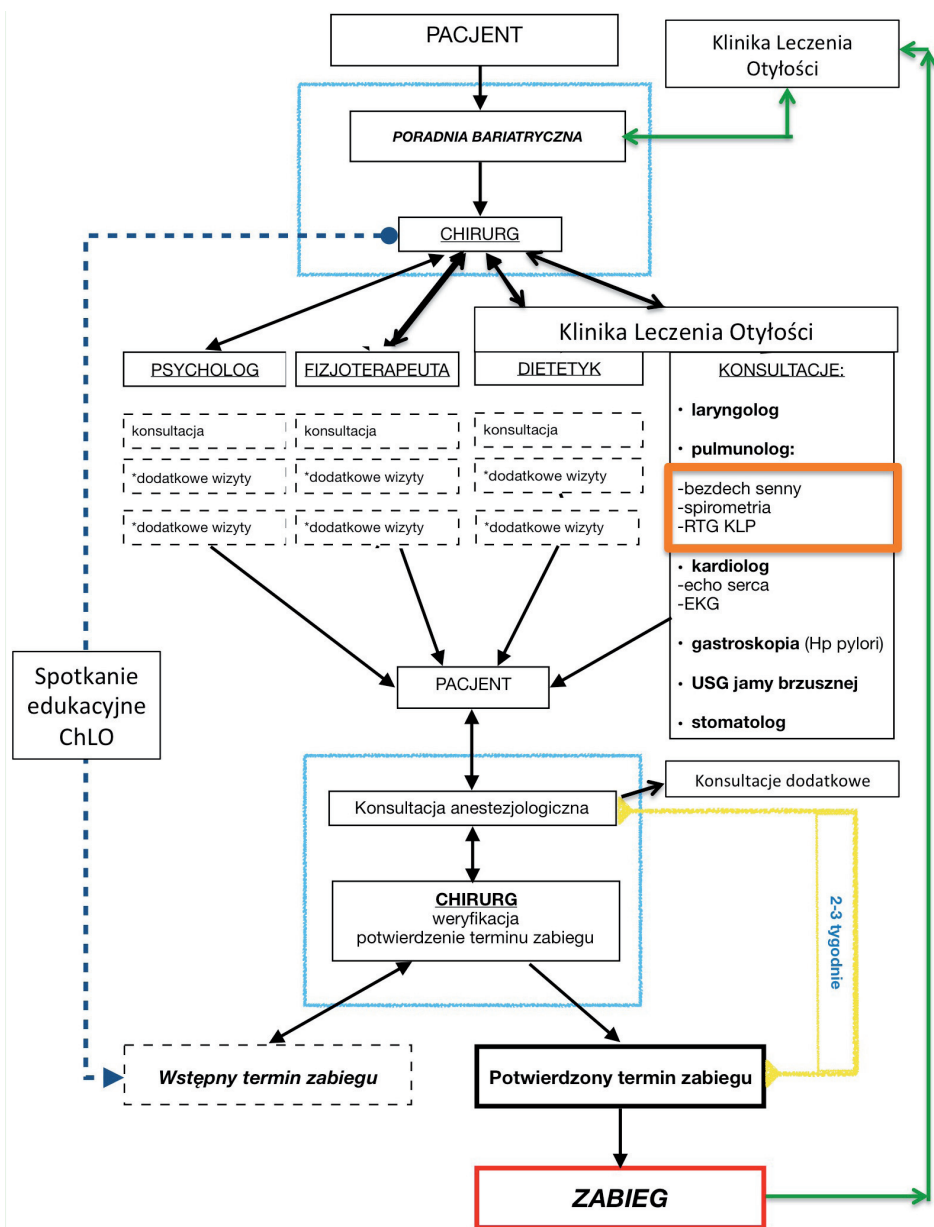
Przykład planowanej organizacji ośrodka chirurgicznego pokazano na schemacie (rycina 7.1.), wzorując się na przykładzie działania Kliniki Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej UM w Poznaniu – ośrodka współpracującego z Katedrą i Zakładem Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych i Dietetyki Klinicznej UM w Poznaniu.

Do najważniejszych elementów oceny klinicznej i diagnostycznej, która powinna być przeprowadzona u pacjenta kwalifikowanego do leczenia otyłości, należą:

- ocena stanu zdrowia i odżywienia,
- ocena chorób wywołanych otyłością (obecność, nasilenie),
- określenie zdolności pojmowania decyzji, współpracy pacjenta, wykluczenie przeciwwskazań bezwzględnych,
- ocena masy ciała, BMI, parametrów antropometrycznych (stosunek obwodu talii do obwodu na poziomie bioder),
- badania laboratoryjne takie jak: morfologia krwi obwodowej, proteinogram, lipidogram, ocena gospodarki węglowodanowej (% HbA1c); parametry układu krzepnięcia, czynność układu dokrewnego (TSH, kortyzol),
- endoskopia górnego odcinka przewodu pokarmowego (ocena pod kątem patologii w zakresie błony śluzowej przełyku, żołądka i dwunastnicy oraz przepukliny rozworu przełykowego, jak również test na obecność zakażenia *H. pylori*),
- USG lub tomografia komputerowa (TK) brzucha (ocena innych zmian w zakresie jamy brzusznej, szczególnie kamicy pęcherzyka żółciowego lub dróg żółciowych oraz niealkoholowego stłuszczenia wątroby (NASH/NAFLD)),
- elektrokardiografia (EKG) oraz echokardiografia (w celu przedoperacyjnej oceny wydolności układu krążenia oraz okołooperacyjnego ryzyka związanego z chorobami układu sercowo-naczyniowego),
- zdjęcie rentgenowskie (RTG) klatki piersiowej (ocena w aspekcie protokołu znieczulenia ogólnego do zabiegów chirurgicznych),
- spirometria (z oceną rezerwy oddechowej oraz ewentualnej obturacji),
- ocena psychologa pod kątem występowania zaburzeń łaknienia (np. jedzenie kompulsywne), możliwości zrozumienia zmian, jakie zajądą w życiu chorego po

zabiegu operacyjnym, świadomego wyrażenia zgody oraz współpracy w okresie okołoperacyjnym,

- konsultacja anesteziologa, ewentualnie laryngologa (przedoperacyjna ocena potencjalnych trudności podczas intubacji),



Rycina 7.1. Schemat organizacji ośrodka chirurgicznego

- w razie potrzeby leczenie stanów zapalnych jamy ustnej (konieczna weryfikacja ich obecności).

Należy podkreślić, iż niezwykle ważnym aspektem przygotowania do zabiegu jest uzyskanie optymalnego stanu zdrowia pacjenta w momencie zabiegu. Możliwe jest to dzięki tzw. prehabilitacji, czyli aktywnej formule przygotowania pacjenta, obejmującej przede wszystkim:

- redukcję masy ciała, jednakże ze szczególnym uwzględnieniem sposobu jej uzyskania – nie może prowadzić to do wyniszczenia pacjenta, powstania deficytów metabolicznych, obniżenia poziomu białka. Konieczna jest współpraca z dietetykiem. W okresie przedoperacyjnym można rozważyć immunomodulację jako element poprawiający przebieg pooperacyjny,
- ćwiczenia fizyczne, jednakże ze świadomością znacznych ograniczeń pacjenta i konieczności unikania obciążeń układu kostno-stawowego. Ćwiczenia powinny być dopasowane do możliwości pacjenta. Należy szczególnie zwrócić uwagę na ćwiczenie umiejętności ważnych w okresie pooperacyjnym, jak odpowiednie techniki oddechowe, wstawanie z łóżka, stabilizacja tułowia przy kaszlu itd.,
- eliminację nałogów, przede wszystkim palenia papierosów na okres co najmniej 6 tygodni przed zabiegiem (im dłużej, tym lepiej),
- wsparcie psychologa, nie tylko w zakresie problemów związanych z otyłością, ale również w kontekście redukcji strachu, lęku przed leczeniem chirurgicznym.

W chwili obecnej prehabilitacja, wdrażana w Klinice Chirurgii Ogólnej, Endokrynologicznej i Onkologii Gastroenterologicznej UM w Poznaniu, w zakresie wszystkich planowych zabiegów chirurgicznych, jest uznaną metodą zmniejszania ryzyka powikłań leczenia chirurgicznego. Więcej wiadomości dostępnych jest na stronie: www.prehabilitacja.pl. Bardzo ważne dla pacjentów może być korzystanie z grup wsparcia i organizacji pacjenckich, jak np. Stowarzyszenia Pacjentów Bariatrycznych CHLO (www.chlo.com.pl) czy Fundacji Osób Chorych na Otyłość OD-WAGA (www.od-waga.org.pl).

7.4. Rodzaje zabiegów operacyjnych

Dobór zabiegu operacyjnego powinien być wypadkową doświadczenia ośrodka chirurgicznego, chirurga, posiadanego zaplecza techniczno-sprzętowego oraz oczekiwań i akceptacji pacjenta. W chwili obecnej najczęściej stosowaną metodą jest laparoskopowa SG. Metoda ta, stosunkowo prosta technicznie, niewymagająca zaawansowanego sprzętu, polega na wycięciu dużej części żołądka (około 2/3) od strony krzywizny mniejszej i uzyskanie „rękawa”, co powoduje znaczne zmniejszenie pojemności żołądka, do około 25–30% wartości wyjściowej. Technicznie zabieg wykonuje się za pomocą staplerów, tj. urządzeń pozwalających na jednoczesowe zeszywanie dwoma (lub więcej) liniami zszywek tytanowych i przecięcie pomiędzy liniami szycia. Zazwyczaj do SG używa się 2–3 magazynków staplerów, co pozwala na uzyskanie linii cięcia w granicach 20–30 cm. Zaletą tej metody jest brak dodatkowych zespożeń w obrębie przewodu pokarmowego, co zmniejsza ryzyko powikłań, przede wszystkim nieszczelności.

Należy podkreślić, iż w grupie pacjentów bariatrycznych techniką rekomendowaną jest laparoscopia, nie tylko do zabiegów pierwotnych, ale również rewizyjnych (leczenie powikłań). Otwarcie jamy brzusznej, czyli konwersja, powinno być zarezerwowane dla przypadków wyjątkowych. Zabiegi powinny być wykonywane w ośrodkach o odpowiednim zapleczu sprzętowym (stoły operacyjne o dużym dopuszczalnym obciążeniu, odpowiednie łóżka w salach chorych, dedykowany sprzęt laparoskopowy – możliwa konieczność użycia dłuższych końcówek czy haków).

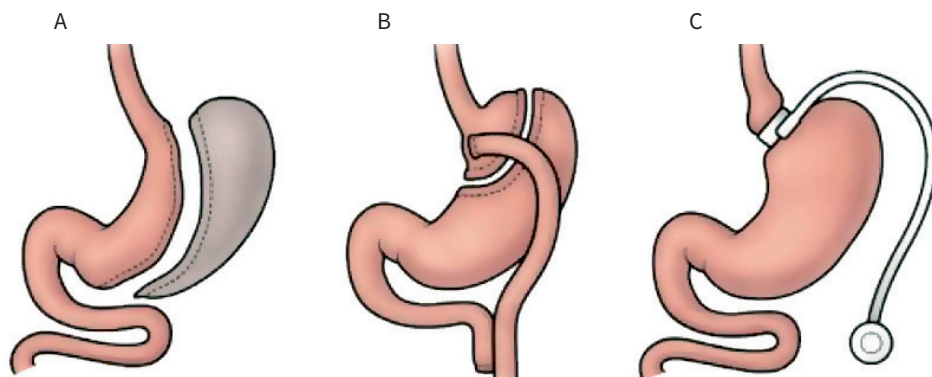
Do podstawowych metod leczenia operacyjnego o uznanej skuteczności należą:

- SG,
- wyłączenie żołądkowe z zespoleniem na pętli Roux-en-Y (Roux-en-Y gastric bypass, RYGB),
- wyłączenie żołądkowe z zespoleniem pętlowym (mini gastric bypass, omega loop gastric bypass, MGB, OLGB),
- regulowana opaska żołądkowa (adjustable gastric banding, AGB),
- wyłączenie żółciowo-trzustkowe sposobem Scopinary (biliopancreatic diversion, BPD),
- wyłączenie żółciowo-trzustkowe z ominięciem dwunastnicy (biliopancreatic diversion with duodenal switch, BPD-DS).

Przykłady leczenia operacyjnego pokazano na rycinie 7.2.

Stosowane metody endoskopowe to:

- balon żołądkowy – metoda ta w chwili obecnej rekomendowana jest głównie jako przygotowanie do operacji chorych o szczególnie wysokim BMI oraz obciążonych dużym ryzykiem okołoperacyjnym (ze względu na brak wystarczających dowodów na bezpieczeństwo oraz efekt długoterminowy tej metody leczenia),



Rycina 7.2. Wybrane rodzaje zabiegów bariatrycznych: A – SG, B – RYGB, C – AGB

- endoskopowa gastroplastyka rękawowa (endoscopic sleeve gastroplasty, ESG) – metoda stosunkowo nowa, wykonana pierwszy raz w Polsce w Poznaniu w roku 2017 przez dr. Aleksandra Sowiera. W bieżącym roku ukazał się pierwszy przegląd i podsumowanie wyników, gdzie stwierdzono, iż metoda jest bezpieczna i efektywna, wciąż jednak brak obserwacji odległych w tej grupie pacjentów.

Wymieniając dostępne możliwości leczenia interwencyjnego, warto zwrócić uwagę na doniesienia mówiące o skuteczności embolizacji lewej tętnicy żołądkowej. Jest to nowa metoda, której przydatność kliniczna jest wciąż walidowana, choć pierwsze doniesienia są zachęcające.

Biorąc pod uwagę konieczność dalszego starannego nadzoru nad pacjentem, ryzyko kolejnych interwencji chirurgicznych (związanych lub nie z dalszym leczeniem otyłości) oraz potencjalne następstwa metaboliczne, należy starannie opisać szczegóły techniczne zabiegu, zwłaszcza:

- średnicę zgłębnika nosowo-żołądkowego użytego podczas zabiegu,
- rodzaj zespołań,
- krwawienia (objętość krwi straconej),
- użyte materiały (liczba i rodzaj staplerów, szwów, obszywanie linii zespołań, istotne jest również wpisanie informacji, że użyte zszywki nie stanowią przeciwwskazania do wykonania badania metodą rezonansu magnetycznego),
- długość poszczególnych pętli jelitowych,
- potencjalne kolizje z pętlami jelitowymi (ich szycie), innymi narządami,
- informacje na temat zaopatrzenia ubytków w krezce.

7.5. Opieka okołoperacyjna

To bardzo istotny element leczenia chirurgicznego w tej grupie chorych. Należy podkreślić potrzebę ich jak najszybszego uruchomienia po zabiegu, chorzy tacy mogą, a nawet powinni wstać z łóżka w dniu zabiegu (jeśli zabieg wykonany jest w godzinach porannych lub następnego dnia rano przy zabiegach popołudniowych i wieczornych). Chory przed zabiegiem, jak opisano powyżej w części dotyczącej prehabilitacji, powinien przeciwyczyć wstawanie z łóżka czy odpowiedni tor oddechowy. Należy pamiętać, by chorzy ci byli prawidłowo odżywiani przed zabiegiem – pomimo dużej masy ich potrzeby metaboliczne konieczne dla gojenia nie są wcale mniejsze od potrzeb pacjentów bez otyłości, a nawet są większe. Celem wdrożenia powyższych zaleceń należy:

- odpowiednio przygotować chorego przed zabiegiem, jak opisano w części poświęconej prehabilitacji,
- skrócić czas głodzenia (podanie bogatowęglowodanowego napoju na 2–4 godziny przed zabiegiem operacyjnym), co ułatwia uzyskanie normoglikemii,
- stosować śródoperacyjnie zbilansowaną płynoterapię (ograniczenie dożylnego podawania płynów, stosowanie zbilansowanych krystaloidów, wczesne wprowadzenie podaży doustnej płynów),
- stosować okołoperacyjną profilaktykę antybiotykową,

- dbać o odpowiednią temperaturę ciała pacjenta (unikanie hipotermii),
- stosować profilaktykę przeciwzakrzepową (zarówno metodami mechanicznymi, jak i z zastosowaniem heparyny drobnocząsteczkowej, której dawkę należy dobrać indywidualnie),
- nie stosować rutynowo drenów ani nie pozostawiać zgłębnika nosowo-żołądkowego,
- stosować pooperacyjną tlenoterapię bierną (stosowanie odpowiedniego sprzętu/wentylacja z ciągłym dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych (continuous positive airway pressure, CPAP) u chorych z rozpoznanyim zespołem bezdechu sennego),
- wcześniej wdrożyć podaż płynów (kilka godzin po zabiegu) i żywienia doustnego (dzień po zabiegu), jeśli nie ma wymiotów czy silnego odruchu wymiotnego. Uzasadnione jest, w przypadku wykluczenia przeszkody mechanicznej, stosowanie leków przeciwwymiotnych.

Ponadto należy:

- dbać o odpowiednią podaż białka w zakresie 1,2–1,3 g/kg masy ciała i więcej, do 2 g/kg masy ciała w przypadku wystąpienia powikłań,
- wdrożyć leczenie przeciwbólowe z ograniczeniem podaży opioidów – profilaktyka bólu, tj. rozpiska leków przeciwbólowych w pierwszych dobach po zabiegu, monitorowanie bólu pooperacyjnego,
- szybko uruchamiać chorego po zabiegu operacyjnym.

Chory wypisywany ze szpitala powinien mieć jasne zalecenia dotyczące postępowania w zakresie ran, żywienia, bólu, wszelkich innych indywidualnych problemów zdrowotnych. Konieczne jest dalsze długoterminowe monitorowanie tych pacjentów i dalsze ich leczenie w specjalistycznych poradniach, najlepiej tych, w których byli prowadzeni przed zabiegiem. Wspomniane wcześniej grupy wsparcia mogą być bardzo cennym uzupełnieniem opieki pooperacyjnej. Wizyty kontrolne powinny odbywać się w schemacie wypracowanym przez ośrodek, ich częstota zależy od stanu ogólnego pacjenta, przebiegu pooperacyjnego, rodzaju zabiegu czy masy ciała, jednakże wizyty powinny się odbywać nie rzadziej niż:

- miesiąc po operacji,
- w pierwszym roku od zabiegu nie rzadziej niż co 3 miesiące,
- w późniejszym okresie co najmniej raz do roku.

W trakcie wizyty pacjent powinien być poddany kompleksowej ocenie medycznej z wykonaniem podstawowych badań biochemicznych (zależnie od typu zabiegu i obrazu klinicznego).

Piśmiennictwo

1. Budzyński A, Major P, Głuszek S, Kaseja K, Koszutski T, Leśniak S, Lewandowski T, Lipka M, Lisik W, Makarewicz W, Michalik M, Myśliwiec P, Ostrowska L, Orłowski M, Pałuszkiewicz R, Pastuszka M, Paśnik K, Pędziwiatr M, Proczko-Stepaniak M, Razak Hady H, Rogula T, Smyczek D, Szeliga J, Szewczyk T, Szymański P, Tarnowski W, Wallner G,

- Wyleżoł M. Polskie rekomendacje w zakresie chirurgii bariatrycznej i metabolicznej. *Med Prakt Chirurgia*. 2016;6:13–26.
2. Due-Petersson R, Poulsen IM, Hedbäck N, Karstensen JG. Effect and safety of endoscopic sleeve gastropasty for treating obesity – a systematic review. *Dan Med J*. 2020;67(11):A05200359.
 3. Góral R, Tuszewski M (red.). *Patofizjologia, klinika i chirurgiczne leczenie wybranych chorób metabolicznych (otyłość, hiperlipidemia, cukrzyca)*. Warszawa: PWN; 1982.
 4. Stanowski E, Wyleżoł M. Rozwój chirurgicznego leczenia otyłości na świecie i w Polsce. *Post Nauk Med*. 2009;7:498–501.

CZĘŚĆ II

**Otyłość – postępowanie
w wybranych sytuacjach
klinicznych**



PACJENTKA CHORUJĄCA NA OTYŁOŚĆ W PORADNI POZ

dr n. med. Magdalena Ignaszak-Szczepaniak
Katedra i Zakład Medycyny Rodzinnej,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

8.1. Opis przypadku	113
8.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze	115
8.3. Podsumowanie	121

8. Pacjentka chorująca na otyłość w poradni POZ

8.1. Opis przypadku

Pacjentka, lat 42, zgłasza się do lekarza rodzinnego zaniepokojona ponownym przyrostem masy ciała oraz wartościami ciśnienia tętniczego (RR – skrót od nazwiska Riva-Rocci), które od tygodnia mierzy w domu regularnie rano i wieczorem. Kilka dni wcześniej wykonała zestaw badań laboratoryjnych, które zlecił jej na poprzedniej wizycie lekarz podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) w związku z podwyższonymi pomiarami RR w gabinecie. Średnie ciśnienie tętnicze wynosiło wówczas 146/94 mmHg. Przedstawiła dzienniczek domowych pomiarów ciśnienia tętniczego oraz dzienniczek żywieniowy. Aktualnie pacjentka skarży się na dolegliwości bólowe w odcinku lędźwiowo-krzyżowym oraz zgarę.

Pacjentka jest pod opieką tej samej poradni POZ od 24. roku życia. Przez pierwsze 10 lat zgłaszała się do lekarza rodzinnego sporadycznie, głównie z powodu infekcji dróg oddechowych i okazjonalnie wykonywanych badań krwi. Od kilku lat umawia się na porady częściej, głównie z powodu zaburzeń snu, zmęczenia, problemów z redukcją wagi, częstego braku energii, nawracającego przygnębienia i zrezygnowania. Podaje nieskuteczność licznych, często krótkotrwałych diet. U dietetyka była raz, ale zniechęcona efektami zalecanej diety redukcyjnej zarzuciła ją i postanowiła korzystać z porad z Internetu oraz tzw. diet pudełkowych. Chudnie na nich 3–5 kg, po czym ponownie przybiera na wadze. Chciałaby chudnąć szybko i bez nadmiernego wysiłku, ale aktualnie je nieregularnie, podjada (w sytuacjach stresowych sięga po tabliczkę czekolady). Sugestię konsultacji u psychologa przyjmuje bardzo niechętnie. Aktywność fizyczna pacjentki ogranicza się do codziennych spacerów z psem oraz jazdy na rowerze 1–2 razy w tygodniu. Ostatnio, z powodu dolegliwości bólowych pleców, rusza się jeszcze mniej. Jest przekonana, że jej nadmierna masa ciała ma związek z niedoczynnością tarczycy lub insulinoopornością oraz „złymi genami” odziedziczonymi po rodzicach. W dokumentacji medycznej POZ nie ma regularnych wpisów odnośnie masy ciała pacjentki. Jedyne zapisy dotyczące jej wagi pochodzą z 2003 oraz 2015 roku i wynoszą odpowiednio: 68 i 82 kg.

Pacjentka rodziła 2 razy, miesiączkuje regularnie i aktualnie nie stosuje doustnej terapii antykoncepcyjnej, odstawiła ją 5 lat temu z powodu zakrzepicy żył głębokich. Pacjentka nie pali i nigdy nie paliła tytoniu. Nie nadużywa alkoholu, okazjonalnie wypija 1 puszkę piwa. Średnia wartość RR w pomiarach domowych wynosi 140/90 mmHg.

Wywiad rodzinny

Otyłość u obojga rodziców, udar niedokrwienny u matki w 68. roku życia, cukrzyca typu 2 u ojca.

Aktualnie stosowane leki

Hydroksyzyna 25 mg na noc, paracetamol 2–3 g/dobę oraz doraźnie ketoprofen 100 mg/dobę i pantoprazol 20 mg/dobę.

Badanie przedmiotowe

Obwód talii: 116 cm; waga: 99,5 kg / wzrost: 168 cm = BMI: 35,2 kg/m².

Tabela 8.1. Wyniki badań laboratoryjnych

Parametr [jednostka]	Wynik	Wartości referencyjne
Krew		
Hemoglobina [g/dl]	13,5	12,0–17,0
Hematokryt [%]	45,1	40,0–54,0
Płytki krwi [x10 ³ /uL]	270	130–400
Sód [mmol/l]	139	136–145
Potas [mmol/l]	4,30	3,50–5,10
Glukoza na czczo [mg/dl]	108	60–100
Kwas moczowy [mg/dl]	5,6	< 6
Kreatynina [mg/dl]	0,84	0,60–1,30
ALT [U/l]	55,0	5,0–41,0
AST [U/l]	45,0	5,0–40,0
TC [mg/dl]	224	138–200
Cholesterol LDL [mg/dl]	112	< 115
Cholesterol HDL [mg/dl]	35	> 45
TG [mg/dl]	299	< 150
Cholesterol nie-HDL [mg/dl]	175	< 145
TSH [μIU/ml]	2,4	0,27–4,20
FT4 [pmol/l]	14	12–22
Mocz		
Gęstość względna [g/ml]	1,025	1,015–1,030
Białko	nieobecne	nieobecne
Ciała ketonowe	nieobecne	nieobecne
Glukoza	nieobecna	nieobecna
Nabłonki płaskie [wpw]	pojedyncze	0–5
Erytrocyty [wpw]	nieobecne	0–3
Leukocyty [wpw]	nieobecne	0–5
Bakterie	nieobecne	nieobecne

ALT (aspartate transaminase, aspartate aminotransferase) – aminotransferaza alaninowa; AST (aspartate transaminase, aspartate aminotransferase) – aminotransferaza asparaginianowa; FT4 (free thyroxine) – wolna tyroksyna; HDL (high-density lipoproteins) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (low-density lipoproteins) – lipoproteiny o niskiej gęstości; TC (total cholesterol) – cholesterol całkowity; TG – trójglicerydy; TSH (thyroid-stimulating hormone) – hormon tyreotropowy (tyreotropina)

RR: 150/96 mmHg (średnia z 2 pomiarów), czynność serca miarowa, tony głośne, czyste, prawidłowo akcentowane, nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy bez cech zastojów, obrzęki obwodowe nieobecne. Brzuch miękki, niebolesny, objawy otrzewnowe ujemne, z uwagi na otyłość znacznego stopnia dolny brzeg wątroby niewyczuwalny w badaniu palpacyjnym. Wyniki badań laboratoryjnych pacjentki przedstawia tabela 8.1.

8.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze

- W praktyce lekarza rodzinnego pomiary obwodu talii (WC) i obliczanie BMI stanowią najważniejsze narzędzia w rozpoznawaniu i monitorowaniu otyłości.
 - Wykonanie przesiewowego testu w kierunku depresji, np. inwentarza depresji Becka, możliwego do przeprowadzenia on-line w trakcie wizyty lub poprzez wypełnienie papierowego formularza testu przed kolejną wizytą w POZ.
 - Diagnostyka w kierunku wtórnych przyczyn otyłości, w tym endokrynopatii. W tym celu należy przeprowadzić badanie przedmiotowe pod kątem objawów niedoczynności tarczycy oraz zespołu Cushinga, jak również zlecić badania zgodnie z kompetencjami lekarza rodzinnego. Zakres badań możliwych do przeprowadzenia w POZ wynika z obowiązującego wykazu zawartego w rozporządzeniu ministra zdrowia. Badania, które może zlecić lekarz rodzinny, to: TSH i FT₄, pozwalające wykluczyć niedoczynność tarczycy.
 - W przypadku silnego klinicznego podejrzenia hiperkortyzolemii należy skierować pacjentkę na dalszą diagnostykę do poradni endokrynologicznej.
 - Ocena współistniejących czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, zwłaszcza w kontekście rodzinnego obciążenia pacjentki chorobami układu sercowo-naczyniowego. W tym celu należy regularnie mierzyć pacjentowi ciśnienie, pytać o status palenia tytoniu, zlecać i oceniać lipidogram; u wszystkich chorych od 40. roku życia należy regularnie szacować globalne ryzyko sercowo-naczyniowe wg kalkulatora Pol-SCORE.
 - Diagnostyka w kierunku powikłań otyłości, w tym: stanów przedcukrzycowych/DM2 (glikemia na czczo, test obciążenia glukozą (OGTT)); dyslipidemii aterogennej (lipidogram poszerzony o oznaczenie stężenia nie-HDL oraz apolipoproteiny B (apo-B)); nadciśnienia tętniczego (regularne pomiary RR); obturacyjnego bezdechu sennego (przesiewowo skala senności Epworth, skierowanie na badanie polisomnograficzne do pracowni snu) oraz niealkoholowego stłuszczenia wątroby (ALAT, AspAT, USG jamy brzusznej) oraz ocena funkcji nerek (kreatynina z eGFR (estimated glomerular filtration rate – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego)).
 - Analiza stosowanych przewlekle leków, których działaniem niepożądanym może być przyrost masy ciała.
 - Zaplanowanie badań skryningowych w kierunku raka jelita grubego, raka piersi czy endometrium, zgodnie z wytycznymi profilaktyki onkologicznej.
- Pacjentka wymaga edukacji w zakresie zasad zdrowego odżywiania, zwiększenia aktywności fizycznej i modyfikacji zachowań oraz oceny motywacji i gotowości

do podjęcia leczenia otyłości. Pomóc może stosowanie przez lekarza rodzinnego tzw. reguły „5 P” (Pytaj/Poradź/Pamiętaj/Pomagaj/Planuj). Ważne, żeby w ramach planu leczenia przeanalizować historię zmian masy ciała pacjenta, występowanie ewentualnych zaburzeń odżywiania (w tym „zajadanie stresu”), aktualne nawyki żywieniowe, poziom aktywności fizycznej.

Przy braku motywacji do podjęcia leczenia, zaburzeniach odżywiania, jak również objawach depresyjnych wsparcie psychologa może okazać się niezbędne.

Celem leczenia jest zmniejszenie masy ciała o około 10% w ciągu 3–6 miesięcy, następnie jej utrzymanie przez kolejne 3–6 miesięcy, a w kolejnym etapie – dalsze jej obniżenie. Następnym etapem leczenia jest ocena wskazań do rozpoczęcia farmakoterapii, w tym farmakoterapii otyłości, rozważenie leków hipotensyjnych, hipolipemizujących, terapii zaburzeń gospodarki węglowodanowej z uwzględnieniem postępowania w innych powikłaniach otyłości, w tym np. w zespołach bólowych kręgosłupa i niealkoholowej stłuszczeniowej chorobie wątroby (NAFLD). W przypadkach wykraczających poza kompetencje lekarza rodzinnego należy skierować pacjenta do odpowiedniego specjalisty.

Odrębności postępowania

- W przypadku pacjenta chorującego na otyłość wskazana jest regularna ocena oraz monitorowanie BMI i obwodu talii, najlepiej na każdej wizycie w POZ.
- Pacjenci chorujący na otyłość częściej chorują na depresję w porównaniu z populacją ogólną, częściej cierpią też na bezsenność. Z kolei rozpoznanie i leczenie depresji wiąże się ze zwiększeniem ryzyka otyłości, na co mają wpływ m.in. niektóre z leków antydepresyjnych. Opisana pacjentka nie akceptuje swojego wyglądu, w związku z tym ma niską samoocenę, gorszy nastrój, odczuwa przewlekłe zmęczenie, a brak skuteczności kolejnych diet powoduje spadek motywacji do dalszego leczenia. Najprostszym, ogólnie dostępnym i możliwym do wykonania w POZ testem przesiewowym w kierunku zaburzeń depresyjnych jest tzw. inwentarz depresji Becka (test Becka). Pacjent, który otrzyma w teście mniej niż 12 punktów, nie ma depresji, zakres 12–19 pkt może świadczyć o depresji łagodnej, zakres 20–25 pkt – o umiarkowanej, a wynik powyżej 25 pkt wskazuje na objawy ciężkiej depresji. Chory wymaga wtedy pilnego skierowania do psychiatry. Należy rozpoznać depresję i zacząć ją leczyć przed rozpoczęciem leczenia otyłości. Chora w teście Becka uzyskała 16 pkt. Łagodne objawy depresyjne leczone są głównie za pomocą psychoterapii, często bez konieczności włączania farmakoterapii. Psycholog lub psychoterapeuta w razie konieczności podejmie decyzję o skierowaniu pacjentki do psychiatry.
- Pacjent chorujący na otyłość powinien być aktywnie badany w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego poprzez regularną ocenę nasilenia czynników ryzyka i użycie skali SCORE. Bezwzględne ryzyko sercowo-naczyniowe, szacowane za pomocą kalkulatora Pol-SCORE, u pacjenta w 5. dekadzie życia z trzewną dystrybucją tkanki tłuszczowej może być jednak zaniżone. Otyłość należy do czynników modyfikujących poziom ryzyka obliczony wg skali SCORE, uzasadniając zakwalifikowanie pacjenta do wyższej kategorii ryzyka. Dlatego przy podejmowaniu decyzji terapeutycznych dotyczących np. leczenia dyslipidemii

wyliczone wartości ryzyka nie powinny zastępować całościowej oceny klinicznej pacjenta i wiedzy lekarza.

- Zarówno nadwaga, jak i otyłość wiążą się z wysokim ryzykiem rozwoju cukrzycy, stąd niezależnie od wieku u pacjenta chorującego na otyłość należy co roku przeprowadzać badania przesiewowe w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej. Należy do nich pomiar glikemii na czczo oraz OGTT (doustny test obciążenia 75 g glukozy). W populacji ogólnej badania w kierunku cukrzycy wykonuje się rzadziej, tj. co 3 lata u pacjentów > 45. roku życia. U pacjenta przed 60. r.ż. z II stopniem otyłości i stanem przedcukrzycowym, zwłaszcza w przypadku kobiety z wywiadem cukrzycy ciąży, razem z intensywną modyfikacją stylu życia należy rozważyć prewencję farmakologiczną cukrzycy za pomocą metforminy. Zgodnie z danymi z randomizowanych badań zalecaną dawką metforminy jest 1500–1750 mg dziennie. Redukcja masy ciała o 2,5 kg do 5,5 kg zmniejsza ryzyko DM2 o 30–60%. Obniżenie masy ciała o 2–5% obniża poziom glikemii na czczo oraz HbA1c o 0,2–0,3%, a dalszy spadek masy ciała wiąże się z dalszą poprawą parametrów gospodarki węglowodanowej. Obniżenie masy ciała o 10% skutkuje redukcją poziomu glikowanej hemoglobiny o 0,6–1,0%. Zastosowanie metforminy może dodatkowo opóźnić rozwój DM2.
- Analiza lipidów u pacjentów chorujących na otyłość obejmuje: pełen profil lipidowy (całkowity cholesterol, LDL, HDL, trójglicerydy) uzupełniony o nie-HDL cholesterol i/lub oznaczenie stężenia apo-B. Charakterystycznym zaburzeniem lipidowym w otyłości trzewnej jest aterogenna dyslipidemia stanowiąca konsekwencję stanu zapalnego, zaburzeń wydzielania adipokin i insulinooporności. Charakteryzuje się wysokim stężeniem trójglicerydów (> 150 mg/dl), małym stężeniem HDL (< 40 mg/dl u mężczyzn i < 50 mg/dl u kobiet) oraz obecnością nieprawidłowych cząsteczek LDL (tzw. małych, gęstych lipoprotein o niskiej gęstości – small dense low-density lipoproteins, sdLDL) przy często prawidłowych lub nieznacznie podwyższonych stężeniach cholesterolu całkowitego i frakcji LDL. Aterogenna dyslipidemia jest jednym z głównych czynników ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego u osoby z brzuszny typem otyłości i insulinoopornością. U pacjentów z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej trzewnej obserwuje się nadmierne wytwarzanie dużych cząstek VLDL (very-low-density lipoproteins – lipoproteiny o bardzo niskiej gęstości), zmiany fenotypu lipoprotein LDL i HDL, powstawanie remnantów. We frakcji LDL dominują cząstki o mniejszych rozmiarach i stosunkowo dużej gęstości – sdLDL – cechujące się szczególnie wysokim potencjałem aterogennym, który wynika z ich zwiększonej podatności na oksydację, zmniejszonego powinowactwa do receptorów LDL, wydłużającego czas ich przebywania we krwi, oraz większej zdolności do wiązania się z proteoglikanami ściany naczyń. Wszystkie miażdżycogenne lipoproteiny zawierają apo-B, stąd pomiar stężeń tej apolipoproteiny wskazuje pośrednio na liczbę krążących aterogennych cząstek, w tym sdLDL. Wyższy poziom apo-B wskazuje na obecność większej liczby cząstek sdLDL i wyższe ryzyko sercowo-naczyniowe. Normy stężeń apo-B uzależnione są od kategorii ryzyka sercowo-naczyniowego i wynoszą: dla umiarkowanego ryzyka < 100 mg/dl, dla ryzyka wysokiego < 80 mg/dl, a dla

ryzyka bardzo wysokiego < 65 mg/dl. Oznaczenie apo-B może okazać się szczególnie pomocne w ocenie ryzyka u pacjentów chorujących na otyłość z niskimi stężeniami LDL. Alternatywą dla apo-B jest obliczenie stężenia nie-HDL cholesterolu ze wzoru: całkowity cholesterol - HDL, oceniającego łącznie zawartość lipoprotein aterogennych w osoczu. Badanie nie musi być wykonywane na czczo. Stężenie nie-HDL powinno wynosić: < 85 mg/dl w grupie bardzo dużego ryzyka, < 100 mg/dl w grupie dużego ryzyka oraz < 130 mg/dl przy ryzyku umiarkowanym. Dla populacji zdrowej i niskiego ryzyka norma nie-HDL cholesterolu wynosi < 145 mg/dl.

- Podstawową metodą leczenia aterogennej dyslipidemii jest właściwa i trwała modyfikacja stylu życia. Do najważniejszych interwencji obniżających stężenie lipoprotein o dużej zawartości trójglicerydów należą: obniżenie masy ciała, dieta z ograniczeniem węglowodanów, zwłaszcza prostych, stosowanie suplementów zawierających kwasy tłuszczowe omega-3 oraz regularne ćwiczenia aerobowe o umiarkowanej intensywności, ograniczenie spożycia alkoholu. Już redukcja masy ciała o 3 kg powoduje zmniejszenie stężenia trójglicerydów o około 15 mg/dl. Dalsza redukcja masy ciała obniża stężenie frakcji LDL i prowadzi do wzrostu cholesterolu frakcji HDL. Stężenie trójglicerydów nie jest celem terapeutycznym, chociaż ryzyko sercowo-naczyniowe jest zwiększone przy poziomie powyżej 150 mg/dl. Nie udowodniono bowiem korzyści z farmakologicznego leczenia hipertrójglicerydemii za pomocą fibratów u pacjentów nienależących do grupy wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, stąd u prezentowanej pacjentki nie zaleca się włączenia leku hipolipemizującego. Podstawowym lekiem zmniejszającym ryzyko sercowo-naczyniowe w grupie pacjentów z wysokim i bardzo wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i hipertrójglicerydemią (> 200 mg/dl) pozostają statyny. Jeśli pomimo osiągnięcia docelowych wartości LDL (w zależności od kategorii ryzyka) stężenie trójglicerydów jest nadal podwyższone > 200 mg/dl, można dołączyć kwasy tłuszczowe omega-3 (4 g/dobę) lub fenofibrat. Poziom trójglicerydów i cholesterolu nie-HDL u pacjentki jest wskazaniem do intensywnej modyfikacji stylu życia, a prawidłowe stężenie LDL (< 115 mg/dl) przy niskim/umiarkowanym ryzyku sercowo-naczyniowym wyklucza zastosowanie statyny.
- Prawidłowo przeprowadzony pomiar ciśnienia jest podstawą rozpoznania nadciśnienia tętniczego, postępowania terapeutycznego oraz oceny skuteczności leczenia. Często popełnianym błędem podczas pomiaru ciśnienia tętniczego u osoby chorującej na otyłość jest niedostosowanie rozmiaru mankieta do obwodu ramienia pacjenta. Przy pomiarach ciśnienia aparatem standardowym o szerokości mankieta 12 cm u osoby z większym niż 32 cm obwodem ramienia wyniki pomiaru są zawyżone w stosunku do rzeczywistych. W skrajnych przypadkach, przy obwodzie ramienia pacjenta > 42 cm, zmierzona wartość ciśnienia tętniczego skurczowego może być zawyżona nawet o 20–25 mmHg. Skutkuje to niewłaściwą interpretacją wyniku pomiaru i może spowodować nieprawidłowe rozpoznanie i w konsekwencji niepotrzebne leczenie. Zalecenia dotyczące rozmiaru mankieta przedstawia tabela 8.2. Rozpoznanie nadciśnienia tętniczego u omawianej pacjentki postawiono na podstawie średnich

Tabela 8.2. Zalecenia dotyczące rozmiarów mankietów do pomiaru ciśnienia tętniczego

Rodzaj mankietu	Rozmiar mankietu	Obwód ramienia
Standardowy	12–13 × 26–35 cm	25–32 cm
Duży	16 × 38 cm	32–42 cm
Udowy	20 × 42 cm	> 42 cm

z pomiarów na 2 niezależnych wizytach i potwierdzono domowymi pomiarami ciśnienia. Pacjent z I stopniem nadciśnienia, u którego poza otyłością stwierdzamy maksymalnie 2 inne czynniki ryzyka, ma umiarkowane ryzyko sercowo-naczyniowe przy wykluczeniu subklinicznych uszkodzeń narządowych, cukrzycy, przewlekłej choroby nerek czy jawnej choroby sercowo-naczyniowej. W pierwszym etapie leczenia zaleca się wyłącznie intensywną modyfikację stylu życia. Efekt hipotensyjny redukcji masy ciała, zmiany diety, zwiększenia aktywności fizycznej, a dodatkowo zmniejszenia spożycia soli i alkoholu ocenia się po 3–6 miesiącach. Metaanalizy pokazują, że redukcja masy ciała o 5 kg wiąże się z obniżeniem ciśnienia skurczowego średnio o 4,4 mmHg, a rozkurczowego o 3,6 mmHg, z kolei ograniczenie spożycia soli do maks. 5 g dziennie redukuje ciśnienie średnio o 5,5/2,8 mmHg. Regularna, stopniowo wprowadzana aktywność fizyczna obniża ciśnienie o kolejne 2–11 mmHg. Jeśli po upływie 3–6 miesięcy pacjent nadal spełnia kryteria rozpoznania nadciśnienia tętniczego I stopnia, należy zlecić domowe pomiary ciśnienia lub 24 automatyczne pomiary ciśnienia (ambulatoryjne monitorowanie ciśnienia tętniczego – ambulatory blood pressure monitoring, ABPM) celem potwierdzenia rozpoznania, a następnie włączyć farmakoterapię. Przy dokonywanym u pacjentów chorujących na otyłość lub z rozpoznanym zespołem metabolicznym wyborze leków hipotensyjnych uwzględnia się ich wpływ na metabolizm glukozy. Preferowane są leki z grupy antagonistów układu RAA (renina-angiotensyna-aldosteron) w połączeniu z antagonistą wapnia i/lub diuretykiem tiazydopodobnym.

- W przypadku utrzymującej się zwiększonej aktywności aminotransferaz o niejasnej przyczynie u pacjentów chorujących na otyłość z dodatkowymi czynnikami ryzyka metabolicznego (hiperglikemia, hipertrójglicydemia, zmniejszone stężenie HDL, nadciśnienie tętnicze) zaleca się badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej celem nieinwazyjnej oceny stłuszczenia wątroby. NAFLD uważana jest za wątrobową manifestację zespołu metabolicznego, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem włóknienia, prowadzącego do marskości wątroby i powikłań tej choroby, w tym raka wątrobowokomórkowego. U pacjentów, u których podejrzewa się włóknienie wątroby, zaleca się przeprowadzenie np. fibrotestu FIB-4, a następnie wykonanie badania elastograficznego. W warunkach POZ można zastosować test FIB-4, który uwzględnia: wiek, ALT i AST oraz liczbę płytek krwi (kalkulator dostępny on-line). Wyniki FIB-4 > 2,67 świadczą o zaawansowanym włóknieniu wątroby. FIB-4 u omawianej pacjentki wynosi: 0,94 pkt, co świadczy o małym ryzyku włóknienia. W przypadku potwierdzenia

u niej NAFLD powtórna ocenę FIB-4 należy przeprowadzić po upływie 1–2 lat. Należy podkreślić, że redukcja masy ciała o 10–40% zmniejsza istotnie ryzyko uszkodzenia hepatocytów, rozwoju zapalenia oraz zwłóknienia wątroby.

- Diagnostykę obturacyjnego bezdechu sennego (OBS) należy rozważyć u wszystkich pacjentów chorujących na nadciśnienie tętnicze, u których rozpoznano również otyłość brzuszna, zwłaszcza w przypadku zgłaszanych problemów ze snem i zmęczeniem w ciągu dnia. Otyłość jest bowiem podstawowym czynnikiem ryzyka rozwoju OBS. Chociaż standardem rozpoznania OBS jest badanie polisomnograficzne, ocenę senności daytime należy koniecznie przeprowadzić przed skierowaniem pacjenta na badanie do poradni pulmonologicznej lub pracowni snu. Skala senności Epworth, możliwa do przeprowadzenia w POZ, składa się z 8 pytań dotyczących ryzyka zaśnięcia w konkretnych sytuacjach życiowych. Badany ocenia prawdopodobieństwo zaśnięcia w skali od 0 do 3, przy czym 0 oznacza, że zaśnięcie jest niemożliwe, a 3 wskazuje na wysokie prawdopodobieństwo zaśnięcia. Suma punktów może wynosić od 0 do 24. Nadmierną senność daytime rozpoznaje się, jeśli suma odpowiedzi wynosi ponad 10 pkt. Wyniki skali Epworth dobrze korelują z polisomnograficznymi cechami deprywacji snu.

Rozpoznanie i leczenie

Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki postawiono następujące rozpoznania: otyłość II stopnia. Nadciśnienie tętnicze I stopnia. Stan przedcukrzycowy – nieprawidłowa glikemia na czczo (impaired fasting glucose, IFG). Dyslipidemia aterogenna. Choroba refluksowa przełyku. Podejrzenie NAFLD. Podejrzenie depresji.

Zaproponowano następujące leczenie:

- Zmiana nawyków żywieniowych, tj. zbilansowana, indywidualnie dobrana pod kątem kaloryczności dieta, dostosowana do poziomu aktywności fizycznej i preferencji żywieniowych pacjenta, z udziałem węglowodanów o niskim indeksie glikemicznym oraz ograniczeniem tłuszczów nasyconych. Celem jest zmniejszenie masy ciała o około 10% w czasie 3–6 miesięcy. Deficyt energetyczny 500–600 kcal zapewni stopniową redukcję masy ciała o około 0,5 kg tygodniowo.
- Regularna aktywność fizyczna, w tym przede wszystkim zwiększenie aktywności codziennej, plus aerobowy wysiłek fizyczny o umiarkowanej intensywności, angażujący duże grupy mięśniowe (szybki marsz, jazda na rowerze, pływanie), trwający minimum 60 minut, najlepiej codziennie.
- Modyfikacja zachowań (m.in. omówienie sposobu przyrządzania posiłków, problemu nieregularności jedzenia, dojadania).
- Włączenie leku wspomagającego redukcję masy ciała zgodnie z aktualnie obowiązującymi standardami terapeutycznymi.
- Metformina w dawce początkowej 1 raz 500 mg, docelowo 2 razy 850 mg lub wyższej w zależności od wyniku OGTT i rozpoznanych na jego podstawie zaburzeń gospodarki węglowodanowej.

- Odstawienie hydroksyzyny, a w przypadku utrwalonych zaburzeń snu włączenie trazodonu oraz skierowanie do poradni zdrowia psychicznego z podejrzeniem łagodnej depresji.
- Skierowanie na USG jamy brzusznej.
- W przypadku nieuzyskania kontroli RR po 3–6 miesiącach od wprowadzenia zasad zdrowego stylu życia wskazane jest rozpoczęcie farmakoterapii nadciśnienia tętniczego.

8.3. Podsumowanie

POZ odgrywa ważną rolę w systemie ochrony zdrowia, zarówno w zakresie profilaktyki zdrowotnej, jak i diagnostyki, leczenia oraz koordynowania opieki nad pacjentem z chorobą przewlekłą. Zadaniem lekarza POZ jest zapobieganie otyłości poprzez edukację w zakresie zdrowego stylu życia skierowaną przede wszystkim do populacji objętej jego opieką, w tym zwłaszcza do dzieci i młodzieży, a w przypadku wystąpienia otyłości jej wczesne rozpoznawanie, leczenie oraz diagnostyka powikłań i współpraca z innymi specjalistami w ramach zespołów terapeutycznych.

Lekarz POZ może zapewnić opiekę na każdym etapie leczenia otyłości: od motywowania pacjenta do rozpoczęcia leczenia, poprzez nadzór nad procesem zmian stylu życia, podjęcie decyzji o włączeniu farmakoterapii, po działania wspierające utrzymanie osiągniętej masy ciała.

Interwencja zmieniająca styl życia stanowi podstawową metodę leczenia otyłości, wpływa korzystnie m.in. na kontrolę ciśnienia tętniczego, glikemię, profil lipidowy, przywraca prawidłową funkcję wątroby, reguluje cykle miesięczne. Decyzja o farmakoterapii chorób i zaburzeń metabolicznych, typowych powikłań otyłości, powinna uwzględniać stopień ich zaawansowania i czas trwania. Już spadek masy ciała o 3% powoduje klinicznie istotne zmniejszenie poziomu trójglicerydów i glikemii. Dalsza redukcja masy ciała wiąże się z obniżeniem ciśnienia tętniczego, poprawą parametrów gospodarki lipidowej, zapobiega rozwojowi cukrzycy, redukuje dolegliwości bólowe stawów, zmniejsza ryzyko uszkodzenia wątroby oraz zmniejsza nasilenie objawów refluksu żołądkowo-przełykowego.

W każdej sytuacji wątpliwej lub nietypowej, wykraczającej poza zakres wiedzy i kompetencji lekarza rodzinnego, jak również w sytuacji braku istotnych efektów leczenia albo w przypadku konieczności zastosowania leczenia bariatrycznego, lekarz POZ powinien kierować pacjenta do specjalistycznych poradni (m.in. metabolicznej, psychologicznej, psychiatrycznej, kardiologicznej, diabetologicznej, rehabilitacyjnej), a następnie koordynować proces leczenia i kontynuować zalecenia innych specjalistów.

Piśmiennictwo

1. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. Clin Diabetol. 2020;9(1):1–101.

2. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. *Endocr Pract.* 2016;22 Suppl 3:1–203.
3. Grupa Robocza do spraw leczenia dyslipidemii Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) oraz Europejskiego Towarzystwa Badań nad Miażdżycą (EAS). Wytyczne ESC/EAS dotyczące postępowania w dyslipidemiach: jak dzięki leczeniu zaburzeń lipidowych obniżyć ryzyko sercowo-naczyniowe (2019). *Zeszyty Eduk Kardiol Pol.* 2020;3:1–92.
4. Hartleb M, Wunsch E, Milkiewicz P, et al. Postępowanie z chorymi na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019. *Med Prakt.* 2019;10:47–74.
5. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation.* 2014;129 (25 suppl 2):102–38.
6. Latkowski B, Lukas W (red.). *Medycyna rodzinna.* Warszawa: PZWL; 2005.
7. Luppino F, de Wit L, Bouvy F, et al. Overweight, obesity, and depression: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *Arch Gen Psychiatry.* 2010;67(3):220–9.
8. Olszanecka-Glinianowicz M, Godycki-Ćwirko M, Lukas W, et al. Zasady postępowania w nadwadze i otyłości w praktyce lekarza rodzinnego. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością. *Lekarz Rodz.* 2017;3(wyd. spec.):1–56.
9. Pływaczewski R, Brzecka A, Bielicki P, et al. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Chorób Płuc dotyczące rozpoznawania i leczenia zaburzeń oddychania w czasie snu (ZOCS) u dorosłych. *Pneumonol Alergol Pol.* 2013;81(3):221–58.
10. Szósta Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i innych towarzystw naukowych ds. prewencji sercowo-naczyniowej w praktyce klinicznej (złożona z przedstawicieli 10 towarzystw i zaproszonych ekspertów). Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiol Pol.* 2016;74(9):821–936.
11. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, Litwin M, Narkiewicz K, Prejbisz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn Tętn Prakt.* 2019;5(1):1–86.
12. Williams B, Mancia G, Spiering W, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J.* 2018;39(33):3021–104.



PACJENT CHORUJĄCY NA OTYŁOŚĆ U KARDIOLOGA

dr n. med. Marta Walczak, prof. dr hab. n. med. Wiesław Bryl
Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zaburzeń Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

9.1. Opis przypadku	125
9.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze	126
9.3. Podsumowanie	130

9. Pacjent chorujący na otyłość u kardiologa

9.1. Opis przypadku

46-letni mężczyzna chorujący na otyłość zgłosił się do kardiologa z powodu nieprawidłowej kontroli ciśnienia tętniczego. Nadciśnienie tętnicze (NT) rozpoznano 8 lat temu. Od 2 lat wartości ciśnienia tętniczego (RR) w pomiarach domowych do 175/110 mmHg, z towarzyszącymi bólami głowy, głównie w godzinach wieczornych i porannych, z 3 epizodami bólu zamostkowego (každorazowo wykluczono ostry stan kardiologiczny, m.in. ostry zespół wieńcowy, stwierdzano hipokaliemię). Ponadto pacjent podał stopniowy przyrost masy ciała (60 kg/2 lata). Innych dolegliwości nie zgłasza. Posiłki zjada nieregularnie, tryb pracy siedzący, brak regularnej aktywności fizycznej. Papierosów nigdy nie palił, alkohol spożywa okazjonalnie.

Wywiad rodzinny

Wywiad rodzinny w kierunku chorób układu sercowo-naczyniowego nieobciążony. Przyjmowane leki: początkowo przyjmował 2 leki (nazw nie pamięta), od 2 lat stosuje rano: walsartan 80 mg 1 raz dziennie, nebiwolol 5 mg 1 raz dziennie, amlodypinę 5 mg 1 raz dziennie, indapamid o przedłużonym uwalnianiu 1,5 mg 1 raz dziennie (dotychczasowe kontakty z lekarzem ograniczyły się do kontynuowania ustalonego schematu leczenia).

Badanie przedmiotowe

Stan ogólny dobry, otyłość olbrzymia (BMI 50 kg/m²), obwód talii 155 cm, obwód bioder 145 cm. Rytm serca miarowy 78/min. Nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy, symetryczny. Brzuch miękki, niebolesny, bez oporów patologicznych. Zaznaczone obrzęki wokół kostek. Ciśnienie tętnicze 161/99 mmHg (wartości średnie z 3 pomiarów), porównywalne na obu kończynach górnych. Innych odchyłeń w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono. EKG: rytm zatokowy miarowy 78/min, oś serca pośrednia, cechy przerostu lewej komory (zał. R w aVL 13 mm). Wyniki badań laboratoryjnych – tabela 9.1.

Tabela 9.1. Wyniki wstępnych badań laboratoryjnych

Parametr [jednostka]	Wynik	Wartości referencyjne
Morfologia	prawidłowa	
Sód [mmol/l]	138	135–145
Potas [mmol/l]	3,5	3,5–5,1
Glukoza [mmol/l]	6,06	3,90–5,60
Kreatynina [umol/l]	92	53–115
GFR [ml/min]	81	> 90
TC [mmol/l]	4,9	3,60–5,20
Cholesterol LDL [mmol/l]	3,9	< 3,30
Cholesterol HDL [mmol/l]	1,0	> 1,60
TG [mmol/l]	1,51	0,30–1,70
Kwas moczowy [umol/l]	497	180–420
Badanie ogólne moczu	prawidłowe	

GFR (glomerular filtration rate) – współczynnik przesączania kłębuszkowego; HDL (high-density lipoproteins) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (low-density lipoproteins) – lipoproteiny o niskiej gęstości; TC (total cholesterol) – cholesterol całkowity; TG – triglicerydy

9.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze

Na podstawie obrazu klinicznego w planowaniu dalszego postępowania należy uwzględnić:

- modyfikację stylu życia, w ramach której należy dążyć do zbudowania nawyków żywieniowych, opierając się na regularności 4–5 posiłków na dobę, złożonych z produktów o niskim indeksie glikemicznym oraz małej gęstości energetycznej. Zmiana ta pozwoli na redukcję masy ciała o 7–10% w ciągu 6–12 miesięcy (zmniejszenie wartości energetycznej pożywienia o 500–1000 kcal dziennie). Zakładanym efektem jest redukcja wartości RR, poprawa parametrów lipidowych, redukcja gotowości do wykrzepiania, zmniejszenie stopnia insulinooporności (poprawa parametrów gospodarki węglowodanowej). Korzyścią prawidłowo zbilansowanej diety będzie stopniowa intensyfikacja aktywności fizycznej chorego (30 min 5–7 razy w tygodniu);
- diagnostykę w kierunku wtórnych przyczyn NT: obturacyjny bezdech senny (OBS) – kwestionariusz berliński, skala senności Epwortha, badanie polisomnograficzne; hiperaldosteronizm – wskaźnik aldosteronowo-reninowy (aldosterone/renin ratio, ARR) – oznaczenie wykonywane przy normokaliemii oraz zamianie dotychczas stosowanych preparatów na leki o najmniejszym wpływie na ARR (werapamil, hydralazyna, doksazosyna, prazosyna, terazosyna); hiperkortyzolemia – test hamowania 1 mg deksametazonu; choroby nerek i tętnic nerkowych – USG jamy brzusznej z badaniem dopplerowskim tętnic nerkowych (w przypadku słabej wizualizacji ze względu na otyłość ocena narządów jamy brzusznej oraz naczyń nerkowych w badaniu TK);

Uwaga!

Jeśli modyfikacja terapii hipotensyjnej może być związana ze wzrostem ryzyka sercowo-naczyniowego, należy kontynuować dotychczasową terapię, uwzględniając stosowane preparaty w interpretacji otrzymanych wyników.

- diagnostykę w kierunku przewlekłego zespołu wieńcowego – echokardiografia przezklatkowa (transthoracic echocardiography, TTE), ew. rezonans magnetyczny (magnetic resonance, MR) serca;
- diagnostykę zaburzeń gospodarki węglowodanowej (rozpoznanie cukrzycy należy ustalić na podstawie HbA1c, poziomu glukozy na czczo – w razie wątpliwości – doustnego testu obciążenia glukozą (OGTT)) i lipidowej;
- ocenę powikłań narządowych NT: przerost mięśnia lewej komory – TTE, przewlekła choroba nerek – szacowane przesączanie kłębuszkowe (eGFR), albuminuria – stosunek stężenia albuminy do kreatyniny z porannej zbiórki moczu (wskaźnik albumina/kreatynina w moczu – urine albumin/creatinine ratio, UACR);
- modyfikację oraz intensyfikację dotychczasowej farmakoterapii: zmiana schematu terapii hipotensyjnej, wdrożenie leczenia zaburzeń lipidowych i węglowodanowych. W celu weryfikacji podejrzenia NT opornego (stosowane są 4 leki, w tym diuretyk, bez efektu hipotensyjnego) zalecane jest 24-godzinne ambulatoryjne monitorowanie RR (ABPM). Istotny podczas badania jest dobór odpowiedniego mankietu.

Odrębności postępowania

- Otyłość wiąże się z podwyższonym ryzykiem zgonu z powodu chorób sercowo-naczyniowych i śmiertelnością ogólną. Redukcja masy ciała o 5 kg wiąże się z obniżeniem RR o 4,4/3,6 mmHg, a efekt hipotensyjny redukcji masy ciała jest większy u pacjentów chorujących na otyłość aniżeli u osób z prawidłową masą ciała. Dodatkowo poprawia się skuteczność terapii hipotensyjnej. Nadwaga i otyłość to modyfikowalne czynniki ryzyka uwzględniane w stratyfikacji ryzyka sercowo-naczyniowego. NT współistniejące z otyłością zwiększa całkowite ryzyko sercowo-naczyniowe.
- Otyłość stanowi ważny czynnik predykcyjny rozwoju opornego na leczenie NT. OBS współistnieje najczęściej z otyłością. Szacuje się, że u około 80% chorych z opornym NT występuje OBS. OBS wiąże się ze względnym zwiększeniem ryzyka chorobowości i umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych o 70%. Uważa się, że OBS jest najczęstszą wtórną przyczyną NT u chorych z oporną postacią. Szacuje się, że pierwotny hiperaldosteronizm występuje u około 6–23% pacjentów z opornym NT. Wysłunięto przypuszczenie, że u osób chorujących na otyłość czynniki uwalniane z adipocytów mogą zwiększać sekrecję aldosteronu. Poza klasycznym wpływem aldosteronu na funkcję nerek i gospodarkę wodno-elektrolitową znane jest działanie omawianego hormonu na progresję włóknienia naczyń i serca, a także działanie prozapalne. Efekt zwiększonej ak-

tywności aldosteronu wpływa na wcześniejszy rozwój powikłań narządowych NT u osób ze współistniejącą otyłością. Według ekspertów Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego (PTNT) diagnostykę w kierunku hiperaldosteronizmu należy rozważyć m.in. u chorych z II i III stopniem NT, z NT i OBS, z hipokaliemią spontaniczną lub indukowaną diuretykami.

- Zespół Cushinga (ZC) jest zespołem objawów klinicznych wynikających z nadmiaru glikokortykosteroidów. ZC jest jedną z rzadszych przyczyn NT wtórnego. NT występuje u około 85% chorych z ZC i wynika z wiązania dużej ilości kortyzolu z receptorem mineralokortykosteroidowym. U pacjentów z rozpoznaną otyłością brzuszną, NT, cukrzycą warto wykonać diagnostykę ACTH-niezależnej hiperkortyzolemii subklinicznej (dawniej – subklinicznego ZC).
- NT u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek charakteryzuje się często opornością na farmakoterapię i stanowi jedno z najważniejszych następstw tej choroby. Zwężenie tętnicy nerkowej jest postacią wtórną NT spowodowanego nadmiernym wytwarzaniem reniny przez niedokrwioną nerkę. Ponadto zaliczane jest do przyczyn rozwoju opornego na leczenie NT.
- Obniżenie RR o każde 10 mmHg zmniejsza ryzyko choroby niedokrwiennej serca o 17%, niezależnie od wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego i stosowanej terapii hipotensyjnej. W algorytmie rozpoznawania przewlekłych zespołów wieńcowych zaleca się wykonanie u wszystkich pacjentów TTE. W przypadku niejednoznacznego wyniku, trudności wizualizacyjnych można rozważyć MR serca. Nie zaleca się angiografii metodą tomografii komputerowej (computed tomography angiograph, CTA) tętnic wieńcowych u pacjentów z istotną otyłością. EKG wysiłkowe można rozważyć jako alternatywne postępowanie w przypadku niedostępności innych metod diagnostycznych. Badaniem nieinwazyjnym, a jednocześnie pomocnym w decyzji ewentualnej diagnostyki inwazyjnej stabilnego zespołu wieńcowego jest USG dopplerowskie tętnic szyjnych z oceną blaszek miażdżycowych.
- Otyłość wiąże się ze znacznym zwiększeniem ryzyka wystąpienia cukrzycy. U osób z cukrzycą ryzyko chorób sercowo-naczyniowych jest średnio 2-krotnie wyższe. Obniżenie wartości LDL zmniejsza częstość zdarzeń sercowo-naczyniowych. U pacjentów chorujących na otyłość zaleca się dodatkowo oznaczenie stężenia nie-HDL, apo-B w celu szacowania ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego. Zaburzenia gospodarki lipidowej wraz z NT są obecnie najczęściej występującymi w populacji modyfikowalnymi czynnikami ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego.
- Liczne badania wykazały częste występowanie powikłań narządowych u pacjentów chorujących na otyłość. Obserwuje się przerost mięśnia sercowego prowadzący do rozwoju niewydolności serca (NS) z zachowaną frakcją wyrzucania lewej komory, wzrost sztywności naczyń tętniczych. U pacjentów chorujących na otyłość skutek zwiększonego przepływu krwi przez nerki i przesączania kłębuszkowego dochodzi do rozszerzenia tętniczek doprowadzających kłębuszków nerkowych. Udział dodatkowych substancji (m.in. insuliny, leptyny, adiponektyny, TGF- α (transforming growth factor α – transformujący czynnik wzrostu α)), których produkcja lub funkcje są zaburzone u chorych na otyłość, prowadzi do stopniowego upośledzenia czynności wydalniczej nerek w tej grupie chorych.

U pacjentów chorujących na otyłość przy wyborze leku hipotensyjnego powinno się uwzględniać jego wpływ na gospodarkę węglowodanową i lipidową. W farmakoterapii NT należy stosować bloker układu renina–angiotensyna–aldosteron (RAA) oraz bloker kanału wapniowego. W przypadku wskazań do stosowania β -adrenolityków zaleca się preparat o właściwościach naczyniorozszerzających, np. nebiwolol. Nieskuteczność leczenia hipotensyjnego często jest efektem przeciążenia objętościowego, które może wynikać z nadmiernej podaży sodu, przewlekłej choroby nerek czy nieprawidłowego leczenia diuretycznego. Spośród leków diuretycznych warto wybrać diuretyk tiazydopodobny. Ze względu na większe prawdopodobieństwo hiperaldosteronizmu oraz hipokaliemię pogarszającą tolerancję glukozy warto rozważyć diuretyk oszczędzający potas (spironolakton, eplerenon). Należy unikać stosowania diuretyków w monoterapii lub w dużych dawkach. Rozpoczęcie leczenia statynami wskazane jest u wszystkich chorych z dużym i bardzo dużym ryzykiem, bez powikłań sercowo-naczyniowych niezależnie od stopnia NT. Zaleca się stosowanie statyn u wszystkich osób powyżej 40. roku życia z nowo rozpoznaną DM2. U pacjentów z NT i/lub z DM2 celem terapeutycznym jest zmniejszenie stężenia LDL o $\geq 50\%$ w stosunku do wartości wyjściowej, jako wartość docelową zaleca się stężenie $< 1,4$ mmol/l [< 55 mg/dl] (grupa bardzo dużego ryzyka sercowo-naczyniowego), $< 1,8$ mmol/l [< 70 mg/dl] (grupa dużego ryzyka sercowo-naczyniowego). W przypadku nieosiągnięcia wartości docelowych podczas stosowania statyny w maksymalnej dawce należy dołączyć ezetymib, w następnym kroku można rozważyć dołączenie inhibitora PCSK9. Podczas leczenia statyną o dużej intensywności przeciętne zmniejszenie LDL wynosi około 50%, podczas gdy terapia trójlekowa (statyna + ezetymib + inhibitor PCSK9) wpływa na zmniejszenie LDL nawet o około 85%. W badaniu UKPDS wykazano wpływ metforminy na redukcję ryzyka zawału serca o 39%, zgonu z przyczyn wieńcowych o 50%, udaru mózgu o 41% w obserwacji prowadzonej wśród pacjentów chorujących na otyłość z nowo rozpoznaną DM2 bez rozpoznanej wcześniej choroby sercowo-naczyniowej. Zgodnie z rekomendacjami z 2019 roku u chorych na DM2 ze współistniejącą chorobą sercowo-naczyniową lub obciążonych dużym/bardzo dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym zaleca się terapię inhibitorami SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter 2 – kotransporter sodowo-glukozowy typu 2): empagliflozyna, kanagliflozyna, dapagliflozyna, lub agonistami receptora GLP-1: liraglutyd, semaglutyd, dulaglutyd w celu zmniejszenia ryzyka sercowo-naczyniowego. Metforminę należy rozważyć jako leczenie pierwszej linii u pacjentów chorujących na otyłość z umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Według wytycznych PTNT 2019 należy rozważyć zastosowanie allopurinolu w dawce ≥ 300 mg/dobę u pacjentów z NT, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym i bezobjawową hiperurykemią. Niewskazane jest stosowanie kwasu acetylosalicylowego w prewencji pierwotnej u pacjentów z NT, niezależnie od wysokości ryzyka sercowo-naczyniowego, oraz u pacjentów z cukrzycą obciążonych umiarkowanym ryzykiem sercowo-naczyniowym. Kwas acetylosalicylowy zalecany jest w terapii wtórnej incydentów sercowo-naczyniowych u pacjentów z NT i/lub cukrzycą. U pacjentów chorujących na otyłość, z NT opornym częściej obserwujemy zaburzenie rytmu dobowego ciśnienia tętniczego, poprzez brak niższych

wartości nocnych (non-dipping). Zjawisko to wiąże się ze zwiększoną częstością uszkodzeń narządowych oraz zwiększonym ryzykiem powikłań sercowo-naczyniowych. Sytuacja ta implikuje konieczność modyfikacji pory dawkowania leków (chronoterapia NT).

Rozpoznanie i leczenie

Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki u naszego pacjenta ustalono następujące rozpoznania: otyłość olbrzymia, NT II stopnia, z przerostem lewej komory, z nieprawidłowym profilem dobowym wartości RR. Cukrzyca typu 2 nowo rozpoznana. Dyslipidemia mieszana. Przerost gruczołu krokowego.

Schemat leczenia

Pacjentowi zaproponowano następujący schemat leczenia: nebiwołol 5 mg 1 tabl. R; rozuwastatyna 10 mg + peryndopryl 8 mg + indapamid 1,25 mg – SPC 1 tabl. R; eplerenon 50 mg 1 tabl. P; doksazosyna 4 mg o zmodyfikowanym uwalnianiu 1 tabl. W; lerkanidypina 10 mg 1 tabl. W; allopurinol 300 mg 1 tabl. W; metformina 500 mg 3 razy 1 tabl. przed głównymi posiłkami. Zalecono kontrolę za 4–6 tygodni, w przypadku braku osiągnięcia celów terapeutycznych do rozważenia dołączenie torasemidu, zwiększenie dawki rozuwastatyny, ew. dołączenie ezetymibu, zwiększenie dawki metforminy, ew. dołączenie inhibitora SGLT-2/agonisty receptora GLP-1.

Uwaga!

Ze względu na konieczność kompleksowego leczenia otyłości uwzględniającego zastosowanie nowoczesnej terapii farmakologicznej analogiem GLP-1 – liraglutylem – oraz ewentualną kwalifikację do zabiegu bariatrycznego pacjenta skierowano do poradni zaburzeń metabolicznych.

9.3. Podsumowanie

Poprawa skuteczności leczenia NT u pacjentów chorujących na otyłość prowadzi do istotnego obniżenia ryzyka zdarzeń sercowo-naczyniowych w tej grupie pacjentów. U wszystkich pacjentów chorujących na otyłość należy wdrożyć postępowanie nefarmakologiczne. Ze względu na dobrą współpracę z pacjentem i przestrzeganie zaleceń w farmakoterapii wskazane jest zastosowanie preparatów złożonych. Antagoniści receptora angiotensyny II, inhibitory konwertazy angiotensyny i blokery kanału wapniowego charakteryzują się najsilnie wyrażonym wpływem na regresję przerostu lewej komory serca. U pacjentów z NT opornym, współistniejącym z otyłością korzystne może być dołączenie antagonisty aldosteronu. Konieczne jest leczenie stanów współistniejących, takich jak cukrzyca, dyslipidemia. Interdyscyplinarne postępowanie oraz indywidualizacja terapii mają

na celu obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego, a także prewencję wystąpienia innych stanów chorobowych związanych z otyłością. Nowym narzędziem w uzyskaniu tego celu może być leczenie farmakologiczne oraz bariatryczne otyłości. Metaanalizy wskazują, że pacjenci poddani leczeniu bariatrycznemu mają mniejsze ryzyko zawału serca, udaru mózgu, zdarzeń sercowo-naczyniowych i zgonu w porównaniu z osobami nieoperowanymi.

Na co zwrócić uwagę

Otyłość jest słabym czynnikiem ryzyka żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej. Żylną chorobę zakrzepowo-zatorową można postrzegać jako składową kontinuum choroby sercowo-naczyniowej. Otyłość jest czynnikiem zwiększającym częstość występowania migotania przedsionków (atrial fibrillation, AF). Ryzyko wystąpienia AF u osoby chorującej na otyłość jest podobne z ryzykiem pojawienia się tej arytmii w przebiegu nadczynności tarczycy. Przerost ścian lewej komory, upośledzona funkcja rozkurczowa z wysokim ciśnieniem napełniania prowadzi do powiększenia, zwiększonego napięcia i włóknienia przedsionków. Objętość osierdziowej tkanki tłuszczowej koreluje z nasileniem AF i wiąże się z gorszymi wynikami ablacji. Otyłość jest czynnikiem ryzyka NS, utrudnia jej rozpoznawanie, ponieważ może powodować duszność, spadek tolerancji wysiłku, obrzęki nóg, a także skutkować słabą widocznością w badaniu TTE. Ponadto u pacjentów chorujących na otyłość stwierdza się niższe wartości peptydów natriuretycznych. W celu zapobiegania wystąpienia NS otyłość należy leczyć zgodnie z zaleceniami. Natomiast u pacjentów z już rozpoznaną NS i BMI < 35 kg/m² redukcja masy ciała nie może być zalecana. W przypadku BMI > 35 kg/m² można rozważyć obniżenie masy ciała w celu poprawy wydolności wysiłkowej. Ponadto BMI > 35 kg/m² stanowi przeciwwskazanie do przeszczepiania serca. W badaniu szwedzkim wykazano, że otyłość jest dodatkowym czynnikiem ryzyka wystąpienia kolejnego epizodu niedokrwiennego, pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii. Związek nieprawidłowego obwodu talii z ryzykiem kolejnego zdarzenia sercowo-naczyniowego był bardziej wyrażony u mężczyzn. Zgodnie z wytycznymi dotyczącymi re-waskularyzacji mięśnia sercowego u wszystkich pacjentów należy wykonać co najmniej 1 pomost tętniczy – z lewej tętnicy piersiowej wewnętrznej. Istnieją badania wskazujące na większą przeżywalność w długoterminowej obserwacji przy użyciu 2 tętnic piersiowych. Jednakże u osób chorujących na otyłość wykorzystanie obu tętnic piersiowych wiąże się z gorszym gojeniem mostka oraz większą częstością zapalenia śródpiersia. Otyłość to także czynnik ryzyka wystąpienia stenozы aortalnej – obecnie najczęstszej nabytej wady zastawkowej serca. Szacuje się, że utrzymując w populacji ogólnej BMI na poziomie < 25 kg/m², można zmniejszyć o 10% liczbę nowych przypadków tej wady zastawkowej.

Piśmiennictwo

1. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób sercowo-naczyniowych we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD). Wytyczne Europejskiego Towarzy-

- stwa Kardiologicznego dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (2019). *Zeszyty Eduk Kardiol Pol.* 2019;3:7–81.
2. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca. Dokument opracowano przy szczególnym udziale HFA (ESC). Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiol Pol.* 2016;74(10):1037–147.
 3. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw leczenia migotania przedsionków. Dokument opracowano przy szczególnym udziale EHRA. Wytyczne ESC dotyczące leczenia migotania przedsionków w 2016, opracowane we współpracy z EACTS. *Kardiol Pol.* 2016;74(12):1359–469.
 4. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw postępowania w przewlekłych zespołach wieńcowych. Wytyczne ESC dotyczące rozpoznawania i leczenia przewlekłych zespołów wieńcowych (2019). *Zeszyty Eduk Kardiol Pol.* 2020;1:10–87.
 5. Januszewicz A, Prejbisz A. *Vademecum diagnostyki i leczenia nadciśnienia tętniczego.* Kraków: Medycyna Praktyczna; 2016.
 6. Larsson SC, Böck M, Rees JMB, Mason AM, Burgess S. Body mass index and body composition in relation to 14 cardiovascular conditions in UK Biobank: a Mendelian randomization study. *Eur Heart J.* 2020;41(2):221–6.
 7. Mahajan R, Lau DH, Brooks AG, Shipp NJ, Manavis J, Wood JP, et al. Electrophysiological, electroanatomical, and structural remodeling of the atria as consequences of sustained obesity. *J Am Coll Cardiol.* 2015;66(1):1–11.
 8. Mohammadi H, Ohm J, Discacciati A, et al. Abdominal obesity and the risk of recurrent atherosclerotic cardiovascular disease after myocardial infarction. *Eur J Prev Cardiol.* 2020;27(18):1944–52, doi: 10.1177/2047487319898019.
 9. Ponikowski P, Hoffman P, Witkowski A, Lipiec P. *Kardiologia. Podręcznik Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego.* Gdańsk: ViaMedica; 2019.
 10. Szósta Wspólna Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego i innych towarzystw naukowych ds. prewencji sercowo-naczyniowej w praktyce klinicznej (złożona z przedstawicieli 10 towarzystw i zaproszonych ekspertów). Wytyczne ESC dotyczące prewencji chorób układu sercowo-naczyniowego w praktyce klinicznej w 2016 roku. *Kardiol Pol.* 2016;74(9):821–936.
 11. Tykarski A, Filipiak KJ, Januszewicz A, Litwin M, Narkiewicz K, Prejbisz A, et al. Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2019 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśn Tętn Prakt.* 2019;5(1):1–86.
 12. Więcek A, Januszewicz A, Szczepańska-Sadowska E, Narkiewicz K, Cudnoch-Jędrzejewska A, Litwin M, Prejbisz A. *Nadciśnienie tętnicze: patogeneza, prewencja, diagnostyka i leczenie.* Kraków: Medycyna Praktyczna; 2018



PACJENT CHORUJĄCY NA OTYŁOŚĆ U DIABETOLOGA

prof. dr hab. n. med. Dorota Zozulińska-Ziółkiewicz
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych i Diabetologii,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

10.1. Opis przypadku	135
10.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze	136
10.3. Podsumowanie	142

10. Pacjent chorujący na otyłość u diabetologa

10.1. Opis przypadku

64-letni mężczyzna chorujący na otyłość skierowany został do szpitala z powodu wysokich wartości glikemii. W wywiadzie cukrzyca typu 2 (DM2) rozpoznana 10 lat temu, leczona farmakologicznie metforminą w skojarzeniu z inhibitorem DPP-4 (dipeptydyl peptidase 4 – dipeptydylotransferaza 4) i od 6 miesięcy preparatem NPH insuliny (neutral protamin hagedorn – insulina o przedłużonym działaniu ludzka izofanowa). Ponadto w wywiadzie nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, niewydolność serca II klasy wg NYHA (New York Heart Association – Nowojorskie Towarzystwo Kardiologiczne).

Pacjent przyznaje się do nieprzestrzegania zaleceń dietetycznych oraz zaniebań w insulinoterapii (insulinę podaje sporadycznie). Nie prowadzi regularnie samokontroli glikemii, gdyż nie lubi nakłuwania opuszków palców. Odczyt danych z glukometru wskazuje na 0,5 pomiaru/dobę.

Przy przyjęciu do szpitala glikemia 520 mg/dl, cukromocz bez acetonurii, bez odchyień w gazometrii. Średnia glikemia z 30 dni 320 mg/dl, wartość glikowanej hemoglobiny (HbA1c) 13,8%. Aktualnie masa ciała wg pacjenta stabilna, w ostatnim czasie wynosi 130 kg, przy wzroście 183 cm. Od rozpoznania cukrzycy stara się spożywać 4 posiłki regularnie, przyznaje się do picia słodkich napojów i zajadania słodczy. Jest smakoszem, a jedzenie należy do jego przyjemności życiowych.

Deklaruje siedzący tryb życia. Papierosów nigdy nie palił, alkohol spożywa okazjonalnie.

Wywiad rodzinny

Wywiad rodzinny w kierunku cukrzycy oraz chorób układu sercowo-naczyniowego obciążony. Cukrzyca typu 2 była rozpoznana u matki (dożyła 84 lat), a ojciec przebył zawał serca i chorował na niewydolność serca (zmarł w 80. roku życia).

Historia leczenia

Historia leczenia przeciwhiperglykemicznego: po rozpoznaniu cukrzycy zalecono metforminę w dawce progresywnie zwiększanej do 2 g na dobę, po 3 latach dołączono wildagliptynę. Pacjent przyjmował preparat złożony Eucreas (wildagliptyna 50 mg z metforminą 1000 mg) 2 razy 1 tabl. W związku z przewlekłą niewyrównaną cukrzycą zalecono leczenie insuliną (wieczorna iniekcja preparatu NPH insuliny w dawce 0,1 j./kg m.c.). Pacjent deklarował regularne przyjmowanie

leków hipotensyjnych, tj. peryndopryl 10 mg, indapamid 1,25 mg, amlodypina 5 mg oraz rosuwastatyna 10 mg.

Badanie przedmiotowe

Stan ogólny dobry, otyłość brzuszna (BMI 39 kg/m²), obwód talii 134 cm, obwód bioder 106 cm. Rytm serca miarowy 86/min. Nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy. Brzuch miękki, niebolesny, bez oporów patologicznych. Ciśnienie tętnicze 125/70 mmHg, na dzień oka bez zmian cukrzycowych, zachowane czucie dotyku i wibracji na stopach. Wyniki badań laboratoryjnych – tabela 10.1.

Tabela 10.1. Wyniki badań laboratoryjnych przed modyfikacją leczenia przeciwhiperglikemicznego, przy przyjęciu pacjenta do szpitala

Parametr [jednostka]	Wynik	Wartości referencyjne
Morfologia		prawidłowa
Sód [mmol/l]	132	135–145
Potas [mmol/l]	5,1	3,5–5,1
HbA1c [%]	13,8	< 7
Kreatynina [mg/dl]	1,09	0,6–1,3
eGFR [ml/min/1,73 m ²]	67,8	> 90
TC [mg/dl]	111	138–200
Cholesterol LDL [mg/dl]	54	< 55
Cholesterol HDL [mg/dl]	27	> 40
TG [mg/dl]	289	< 150
ALAT [U/l]	11	< 45
AspAT [U/l]	19	< 35
Badanie ogólne moczu	glukozeria, bez acetonurii	

ALAT (alanine aminotransferase, alanine transaminase) – aminotransferaza alaninowa; AspAT (aspartate transaminase, aspartate aminotransferase) – aminotransferaza asparaginianowa; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; HbA1c (hemoglobin A1c, glycated hemoglobin) – glikowana hemoglobina; HDL (high-density lipoproteins) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (low-density lipoproteins) – lipoproteiny o niskiej gęstości; TC (total cholesterol) – cholesterol całkowity; TG – triglicerydy

Badania dodatkowe

Elektrokardiogram: rytm zatokowy miarowy 72/min, lewogram. Badanie ultrasonograficzne jamy brzusznej: cechy stłuszczenia wątroby.

10.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze

W postępowaniu diagnostycznym należy uwzględnić badania definiujące przewlekłe powikłania cukrzycy. Z opisu przypadku wiadomo, że u pacjenta nie ma klinicznych wykładników cukrzycowej choroby oczu oraz neuropatii obwodowej.

- W uzupełnieniu należy przeprowadzić ocenę funkcji nerek (filtrację kłębkową oraz wydalanie albumin z moczem). Na podstawie tych dwóch parametrów eGFR i wielkości albuminurii definiowana jest cukrzycowa choroba nerek. Warto podkreślić, że albuminuria i eGFR stanowią niezależne predyktory ryzyka sercowo-naczyniowego oraz nerkowego u chorych na cukrzycę. Przesiewowe badanie w kierunku albuminurii należy przeprowadzać raz w roku, u chorych na cukrzycę typu 1 od 5. roku trwania choroby, a u chorych na DM2 od rozpoznania choroby. W tym celu można posłużyć się prostym badaniem, tj. oceną wskaźnika albumina/kreatynina (UACR) w porannej próbce moczu. Wartość UACR > 30 mg/g w dwóch próbkach oznacza patologiczną albuminurię. Zalecana jest ocena wydalania albumin z moczem 3-krotnie w odstępach miesięcznych. W interpretacji wyników należy wziąć pod uwagę czynniki zwiększające wydalanie albumin z moczem, tj. dużą aktywność fizyczną, bogatą w białko dietę, infekcję w drogach moczowych. Oznaczając laboratoryjnie stężenie kreatyniny w surowicy i posługując się wzorem CKD-EPI, należy wyliczyć eGFR, którego wartość określa stadia zaawansowania przewlekłego uszkodzenia nerek.
- U pacjenta należy przeprowadzić diagnostykę sercowo-naczyniową, tj. wykonać TTE celem oceny struktury i funkcji mięśnia sercowego, test wysiłkowy, badanie USG tętnic szyjnych celem oceny kompleksu IMT (intima-media thickness – grubość kompleksu intima-media tętnic szyjnych), a w sytuacji uzasadnionej klinicznie koronarografię.
- Aby zmodyfikować leczenie przeciwhiperglykemiczne, należy przeanalizować przyczyny niewyrównania glikemicznego oraz określić fazy naturalnej historii DM2. Na tym etapie kluczowym jest określenie wskazań do insulinoterapii bądź stwierdzenie ich braku.
- Wskazaniem do rozpoczęcia leczenia insuliną u chorego na DM2 jest wysoka wartość HbA1c na terapii nieinsulinowej. W opisanym przypadku dołączono insulinę NPH do dwóch leków doustnych właśnie z tego powodu. Zalecenie insulinoterapii nie było jednak realizowane przez pacjenta. Pacjent obawia się efektów ubocznych insulinoterapii, tj. hipoglikemii i przyboru masy ciała, i tym właśnie argumentuje nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich. Insulinoterapia w DM2 zalecana jest, gdy hiperglykemia na terapii nieinsulinowej utrzymuje się przy nieskuteczności prób skorygowania przyczyn, takich jak błędy dietetyczne i zbyt mała aktywność fizyczna. Bezwzględny wskazaniem do zastosowania insulinoterapii i czasowego odstawienia leków nieinsulinowych są wykładniki bezwzględnego niedoboru insuliny, których w opisanym przypadku nie odnotowano, tj. ketonemia i/lub acetonuria towarzysząca hiperglykemią i glukozurią.
- Warto zwrócić uwagę na redukcję masy ciała zachodzącą u chorego niezależnie od działań celowych w tym zakresie. W naturalnej historii DM2 rozpoznanej u osoby chorującej na otyłość zmiana stylu życia prowadząca do zamierzonej redukcji masy ciała powoduje regresję zaburzeń metabolizmu glukozy i poprawę wartości glikemii. Jeżeli u otyłego chorego na DM2 z wieloletnim wywiadem choroby, leczonego lekami przeciwhiperglykemicznymi innymi niż insulina, pojawiają się klasyczne objawy hiperglykemii, tj. wzmożone pragnienie, nasilo-

na diureza i chudnięcie, to jednym z powodów może być pogłębiający się deficyt endogennej insuliny, co stanowi wskazanie do jej substytucji. W opisanym przypadku na wartość znacząco wysoką HbA1c należy spojrzeć z perspektywy błędów dietetycznych i lenistwa fizycznego oraz zaniedbań farmakoterapii. Są to czynniki potencjalnie do skorygowania.

- W planowaniu dalszego postępowania należy uwzględnić: edukację i motywację do zdrowego terapeutycznego stylu życia. Chorzy na DM2 powinni być edukowani i posiadać wiedzę w zakresie kontroli wielkości porcji oraz udziału węglowodanów w poszczególnych posiłkach, gdyż to właśnie one determinują glikemię i insulinemię. W zaleceniach Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego (PTD) podkreślono, że przekaz dietetyczny powinien być pozytywny, wskazujący na szerokie możliwości indywidualizacji dietoterapii w cukrzycy.
- W strategii postępowania dietetycznego u chorego na DM2 wyodrębniamy diagnozę żywieniową, ustalenie celu i założeń interwencji dietetycznej, poradnictwo żywieniowe oraz monitorowanie sposobu realizacji i ocenę efektów terapii. Warto podkreślić, że brak jest wystarczających dowodów naukowych na wskazanie jednej optymalnej ilości węglowodanów w diecie chorego na DM2. Spożycie węglowodanów powinno być ukierunkowane na te z niskim indeksem glikemicznym ($IG < 55$). U osób podejmujących niewielką aktywność fizyczną ilość węglowodanów nie powinna przekraczać 45% zapotrzebowania kalorycznego. Pacjenci chorujący na otyłość z DM2 powinni minimalizować spożycie cukrów prostych (jedno- i dwucukrów). W zaleceniach PTD rekomendowane jest ograniczenie spożycia cukrów dodanych w procesie produkcji i przygotowania potraw i tzw. wolnych węglowodanów, których źródłem są głównie cukier, słodycze, soki i napoje owocowe, miód. Nie zaleca się stosowania fruktozy jako zamiennika cukru, a jej dzienne spożycie nie powinno przekraczać 50 g. Należy dążyć do zwiększenia spożycia błonnika pokarmowego. Można to zrealizować, spożywając pełnoziarniste produkty zbożowe oraz warzywa bogate w błonnik. W ostatnich latach podkreśla się celowość zwiększenia podaży skrobi opornej. Można to osiągnąć np. poprzez 24-godzinne schłodzenie wcześniej ugotowanego makaronu lub ryżu. Spożycie tłuszczu zarówno ilościowo, jak i jakościowo w diecie chorego na cukrzycę nie odbiega od zasad zdrowego żywienia. Ilość białka w diecie chorego na DM2 powinna być ustalana indywidualnie. Podkreślić jednak należy, że u osób chorych na otyłość z DM2 dieta o obniżonej kaloryczności, zawierająca 20–30% białka, zapewnia większą sytość oraz ułatwia kontrolę masy ciała.
- Połowa chorych na DM2 ma rozpoznawaną przewlekłą chorobę nerek. Rozpoznanie najczęściej stawiane jest w stadium II i III uszkodzenia nerek. W takiej sytuacji zalecane jest spożycie białka w ilości 0,8–1 g/kg m.c./dobę. Nie ma konieczności ograniczania spożycia białka zwierzęcego, chyba że współistnieje hiperurykemia. Niewyrównana metabolicznie DM2 zwykle kojarzy się z hipertriglicydemią. W takich przypadkach należy zniechęcać pacjentów do spożycia alkoholu, szczególnie niewskazane jest picie piwa i mocnych alkoholi.
- Zalecenia dietetyczne, a szczególnie zawartość węglowodanów w diecie powinny być zsynchronizowane z wysiłkiem fizycznym wg ogólnej zasady „czym wię-

cej się ruszamy, tym więcej węglowodanów spożywamy”, a „jak siedzący tryb życia preferujemy, to węglowodany eliminujemy”. Wysiłek fizyczny jest integralną częścią kompleksowego postępowania w leczeniu cukrzycy. Zwiększa bowiem wrażliwość tkanek na insulinę, poprawia kontrolę glikemii, profil lipidowy oraz sprzyja redukcji masy ciała, redukcji masy tłuszczowej, poprawia nastrój, zmniejsza ryzyko chorób demencyjnych i wydłuża życie.

- Zalecenia dotyczące wysiłku fizycznego powinny być zindywidualizowane i dostosowane do możliwości pacjenta. Należy pamiętać, szczególnie u chorych wysokiego i bardzo wysokiego ryzyka sercowo-naczyniowego, do których należy pacjent chorujący na otyłość i DM2, deklarujących niską aktywność fizyczną, tak jak opisany pacjent, że „spacerowanie zdrowe dla każdego, ale sport dla wybranego”. Dla chorych na otyłość i DM2 odpowiednią formą wysiłku, niezależnie od wieku, jest nordic walking. Codzienne spacerowanie optymalnie nie mniej niż 30 minut dziennie, minimalnie 150 minut tygodniowo przynosi wymierne korzyści zdrowotne. W trakcie takiej aktywności fizycznej, która jest tlenowym wysiłkiem wytrzymałościowym, glukoza z krwi przemieszcza się do pracujących mięśni w mechanizmie niezależnym od insuliny. U otyłego chorego z DM2 można odnieść korzyści glikemiczne ze względnie prostego w realizacji zalecenia unikania przebywania w pozycji siedzącej dłuższej niż 30 minut.
- W zaleceniach terapeutycznego stylu życia należy podkreślać zalety niepalenia tytoniu. Chory na otyłość i DM2, który pali papierosy, przed podjęciem wyzwania rzucenia nałogu palenia powinien być zmotywowany do zwiększenia aktywności fizycznej, gdyż sam fakt zaprzestania palenia może prowadzić do przyrostu masy ciała. Kolejnym ważnym zaleceniem jest zwrócenie uwagi na konieczność dobrego snu. Czasowy wymiar zdrowego snu to spanie bez przerw 6–8 godzin w ciągu doby. Sen zbyt krótki i sen za długi generują zjawisko insulinooporności.

Rozpoznanie i leczenie

Wybór optymalnej farmakoterapii przeciwhiperqlikemicznej u otyłego chorego na DM2, w oparciu o najnowsze zalecenia uwzględniające wyniki najnowszych randomizowanych badań klinicznych, odstępuje od kluczowego znaczenia wyrównania glikemii.

Leczenie przeciwhiperqlikemiczne opisanego pacjenta wymaga modyfikacji. Metformina przy braku do niej przeciwwskazań powinna być kontynuowana. Jej wcześniejsze stosowanie w dawce 2 g/dobę oznacza tolerowanie przez pacjenta leku. Wskazana dawka jest skuteczna u większości chorych. Należy jednak pamiętać, szczególnie u bardzo otyłych pacjentów, że maksymalna dawka metforminy wynosi 3 g na dobę. Dawkę metforminy należy zredukować w niewydolności nerek przy eGFR < 45 ml/min/1,73 m², a odstawić przy eGFR < 30 ml/min/1,73 m².

U chorych na DM2 z chorobą sercowo-naczyniową lub jej bardzo wysokim ryzykiem, z niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą nerek leczenie metforminą zaleca się skojarzyć z analogiem GLP-1 lub flozyną.

U opisanego pacjenta wildagliptynę zastąpiono analogiem GLP-1 i zastosowano leczenie insuliną w modelu wielokrotnych wstrzyknięć w skojarzeniu z met-

forminą. Niskie wartości glikemii z epizodami klinicznie istotnej hipoglikemii, utrzymujące się mimo stopniowo redukowanych dawek insuliny stanowią racjonalny argument dla podjętej decyzji odstawienia insuliny. Docelowe wartości glikemii, bez epizodów hipoglikemii, uzyskano przy realizacji zaleceń dietetycznych oraz farmakoterapii analogiem GLP-1 z metforminą. Utrzymano dotychczasowe leczenie hipotensyjne i hipolipemizujące.

Pacjent zainwestował w system ciągłego monitorowania glikemii metodą skanowania. Wartością dodaną kontroli glikemii za pomocą systemów ciągłego jej monitorowania jest informacja nie tylko o aktualnej glikemii, ale także wskazanie trendu jej zmian. Odpowiednie reagowanie na trendy glikemii i wyciąganie wniosków z ich interpretacji pozwala zwiększyć czas spędzany w normoglikemii.

Wyznaczono u pacjenta indywidualne cele terapeutyczne, tj. redukcję masy ciała, glikemię w docelowym zakresie 70–180 mg/dl > 70% czasu, HbA1c < 7%, stężenie w surowicy LDL cholesterolu < 55 mg/dl, nie-HDL cholesterolu < 85 mg/dl, stężenie triglicerydów < 150 mg/dl, wartości ciśnienia tętniczego krwi < 130/80 mmHg.

Odrębności postępowania

Otyłość ściśle łączy się etiopatogenetycznie z DM2, ale coraz częściej występuje także u chorych na cukrzycę typu 1. Hiperinsulinemia endogenna i egzogenna związana jest z anabolicznym działaniem insuliny, sprzyjającym przyborowi masy ciała.

Otyłość i wyznaczony cel redukcji masy ciała powinny determinować wybór schematu leczenia przeciwhiperglykemicznego (wpływ leków przeciwhiperglykemicznych na masę ciała przedstawiono w tabeli 10.2.). Leki przeciwhiperglykemiczne sprzyjające redukcji masy ciała mają równocześnie korzystny wpływ na układ sercowo-naczyniowy i nerki. U pacjentów chorujących na otyłość z DM2, z chorobą sercowo-naczyniową o podłożu miażdżycowym w schemacie leczenia

Tabela 10.2. Wpływ leków przeciwhiperglykemicznych na masę ciała

Lek	Wpływ na masę ciała
Metformina	↔ ⇓
Pochodne sulfonilomocznika	↑, z wyjątkiem gliklazytu ↔
Inhibitory DPP-4	↔
Analogi GLP-1	↓ ↓
Inhibitory SGLT-2 (flozyny)	↓
Akarboza	↔
Agoniści receptora PPAR-γ (pioglitazon)	↑
Insulina	↑

↔ obojętny; ⇓ nieznaczny spadek; ↑ wzrost; ↓ spadek; ↓ ↓ znaczący spadek; DPP-4 (dipeptidyl peptidase 4) – dipeptydylotransferaza 4; GLP-1 glucagon-like peptide 1 – glukagonopodobny peptyd 1; SGLT-2 (sodium-glucose cotransporter 2) – kotransporter sodowo-glukozowy typu 2; PPAR-γ (peroxisome proliferator-activated receptor γ) – receptor aktywowany przez proliferatory peroksyosomów γ

powinien być obecny analog GLP-1 o udowodnionych korzyściach, tj. liraglutyd, semaglutyd lub dulaglutyd. Pierwszy z nich podawany jest w iniekcji 1 raz dziennie. Jest to jedyny analog GLP-1 zarejestrowany do leczenia otyłości w dawce 3 mg. Semaglutyd i dulaglutyd podawane są w iniekcji 1 raz w tygodniu. W badaniach klinicznych terapia semaglutylem dawała bardziej spektakularną redukcję masy ciała niż dulaglutylem. Semaglutyd jest pierwszym analogiem GLP-1, który ma postać zarówno iniekcyjną, jak i tabletkową.

Otyłość u chorych na cukrzycę, podobnie jak u osób bez zaburzeń metabolizmu glukozy, stanowi kluczowy czynnik predykcyjny chorób sercowo-naczyniowych. Chory na otyłość i cukrzycę ma większe ryzyko posiadania opornego na leczenie nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii, stłuszczeniowej choroby wątroby, przewlekłej choroby nerek, zespołu bezdechu sennego czy uszkodzenia struktury i funkcji mięśnia sercowego. Zgodnie z najnowszymi zaleceniami chory na DM2 ze zdiagnozowaną niewydolnością serca i/lub przewlekłą chorobą nerek powinien w farmakoterapii bazować na metforminie i floczynie. U osób chorujących na otyłość dołączenie do terapii metforminą i floczyną analogu GLP-1 może przynieść dodatkowe efekty kliniczne. W Polsce aktualnie dostępność w DM2 floczyn i analogów GLP-1 jest limitowana. Jak często bywa, wskazania kliniczne do tych leków są inne niż wskazania refundacyjne. Podkreślić należy, że wymienione grupy nowych leków wpływają korzystnie na masę ciała, ciśnienie tętnicze krwi, funkcję nerek, serca i glikemię.

Aktualne zalecenia zmieniają paradygmat leczenia chorego na DM2. Kluczową zmianą jest fakt, że nie glikemia i HbA1c decydują o strategii leczenia przeciwhiperglikemicznego, ale choroba sercowo-naczyniowa, przewlekła choroba nerek czy niewydolność serca.

Analogi GLP-1 i inhibitory SGLT-2 preferowane są w skojarzeniu z metforminą u chorych na DM2 bez wymienionych schorzeń, a jedynie przy obecności 3 czynników ryzyka sercowo-naczyniowego, np. otyłości, nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii. DM2 diagnozowana jest zwykle u osób chorujących na otyłość z nadciśnieniem tętniczym i dyslipidemią. U osób bez obecności choroby sercowo-naczyniowej, u których otyłość jest kluczowym wskazaniem do wyboru leku przeciwhiperglikemicznego, preferowane są analogi GLP-1, z racji największej skuteczności w zakresie redukcji masy ciała.

Metformina swoją pozycję w rekomendacjach zawdzięcza wynikom badania UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study). W grupie chorych na otyłość z nowo rozpoznaną cukrzycą typu 2, bez zdiagnozowanej wcześniej choroby sercowo-naczyniowej, odnotowano redukcję ryzyka zawału serca o 39%, zgonu z przyczyn wieńcowych o 50%, udaru mózgu o 41%. W randomizowanych badaniach klinicznych z iniekcyjnymi analogami GLP-1, tj. liraglutylem (LEADER; Liraglutide Effect and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results), semaglutylem (SUSTAIN-6; Trial to Evaluate Cardiovascular and Other Long-term Outcomes With Semaglutide in Subjects With Type 2 Diabetes), dulaglutylem (REWIND; The Effect of Dulaglutide on Major Cardiovascular Events in Patients With Type 2 Diabetes), wykazano istotną redukcję poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych, a w przypadku liraglutylu także istotne zmniejszenie ryzyka zgonu.

Inhibitory SGLT-2 w randomizowanych badaniach klinicznych, tj. EMPA-REG OUTCOME (Empagliflozin Cardiovascular Outcome Event Trial in Type 2 Diabetes Mellitus Patients-Removing Excess Glucose), CANVAS (Canagliflozin Cardiovascular Assessment Study), DECLARE-TIMI 58 (Dapagliflozin and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes), niezależnie od badanej populacji chorych na DM2 istotnie zmniejszały ryzyko związane z niewydolnością serca i konieczność hospitalizacji z jej powodu.

Efekt klasy odnotowano także w odniesieniu do działania nefroprotektoryjnego. Empagliflozyna jako jedyna flozyna w populacji osób z chorobą otyłościową i DM2 z chorobą sercowo-naczyniową istotnie zmniejszała ryzyko zgonu. Ryzyko wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych istotnie zmniejszały empagliflozyna i kanagliflozyna. Przewlekła choroba nerek dotycząca co drugiego chorego na DM2 jest główną przyczyną schyłkowej niewydolności nerek. Szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ jest związany ze znaczącym wzrostem śmiertelności całkowitej i z przyczyn sercowo-naczyniowych. Wzrost 10-letniej śmiertelności jest ponad 11-krotnie wyższy u pacjentów z DM2, albuminurią i obniżonym eGFR w porównaniu z osobami z DM2, ale bez choroby nerek. W badaniu CREDENCE (Canagliflozin and Renal Events in Diabetes with Established Nephropathy Clinical Evaluation) wykazano, że kanagliflozyna stosowana jako uzupełnienie standardowego leczenia istotnie zmniejsza ryzyko niewydolności nerek i zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów cierpiących na otyłość z DM2 i markerami ustalonej choroby nerek.

Przeciętny uczestnik badań zarówno z analogami GLP-1, jak i flozynami to osoba około 60-letnia, otyła, z mniej więcej 10-letnim wywiadem DM2, wartością HbA1c przekraczającą 8%, przyjmująca już wcześniej metforminę.

U chorych na DM2 w wieku 18–65 lat, z BMI $> 35 \text{ kg/m}^2$, zwłaszcza przy współistnieniu innych chorób i niedostatecznej kontroli glikemii, oprócz terapii behawioralnej i stosowania leków przeciwhiperglykemicznych należy rozważyć operacyjne leczenie otyłości.

10.3. Podsumowanie

Leczenie cukrzycy u osoby chorującej na otyłość, mimo powszechności zjawiska, wciąż stanowi wyzwanie kliniczne.

Indywidualizacja terapii wieloczynnikowej ma na celu obniżenie ryzyka sercowo-naczyniowego, a także prewencję wystąpienia innych stanów chorobowych związanych z otyłością.

Na co zwrócić uwagę

Niezależnie od typu cukrzycy otyłość jest czynnikiem ryzyka chorób nowotworowych, niewydolności serca czy niewydolności nerek. U chorych na otyłość i cukrzycę szczególną czujność kliniczną należy zachować we wskazanych obszarach.

- Znaczna otyłość utrudnia diagnozę niewydolności serca, gdyż z reguły przyczynia się do spadku wydolności fizycznej, męczliwości, duszności, niewydolności

żylnej i obrzęków kończyn dolnych. Warto także pamiętać, że u pacjentów chorujących na otyłość stwierdza się niższe wartości peptydów natriuretycznych.

- Co drugi chory z otyłością i DM2 ma przewlekłą chorobę nerek rozpoznawaną najczęściej w stadium II i III. Współwystępowanie niewydolności nerek i choroby sercowo-naczyniowej istotnie zwiększa ryzyko przedwczesnego zgonu chorego na cukrzycę. Warto pamiętać, że wartości przesączania kłębuszkowego, wyliczanego u chorych na cukrzycę wzorem CKD-EPI, determinują zastosowanie i dawkowanie leków przeciwhiperlikemicznych.
- W terapii DM2 niezwykle ważne jest wieloczynnikowe leczenie, czyli skuteczne zwalczanie hiperglikemii, nadciśnienia tętniczego, zaburzeń lipidowych. Redukcja masy ciała wpływa korzystnie na wszystkie parametry kontroli metabolicznej i prawdziwym jest stwierdzenie, że u osób chorujących na otyłość z każdym kilogramem mniej – życia więcej.

Piśmiennictwo

1. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, et al. 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clin Diabetol.* 2020;9(1):1–101.
2. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia.* 2018;61(12):2461–98.
3. Ghosh-Swaby OR, Goodman SG, Leiter LA, Cheng A, Connelly KA, Fitchett D, et al. Glucose-lowering drugs or strategies, atherosclerotic cardiovascular events, and heart failure in people with or at risk of type 2 diabetes: an updated systematic review and meta-analysis of randomised cardiovascular outcome trials. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(5):418–35.
4. Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw cukrzycy, stanu przedcukrzycowego i chorób sercowo-naczyniowych we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (EASD). Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego dotyczące cukrzycy i stanu przedcukrzycowego współlistniejących z chorobami sercowo-naczyniowymi opracowane we współpracy z Europejskim Towarzystwem Badań nad Cukrzycą (2019). *Zeszyty Eduk Kardiol Pol.* 2019;3:7–81.
5. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompont S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al., CRE-DENCE Trial Investigators. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med.* 2019;380(24):2295–306.
6. Schauer PhR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al., STAMPEDE Investigators. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes – 5-year outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376(7):641–51.
7. Zhu J, Yu X, Zheng Y, Li J, Wang Y, Lin Y, et al. Association of glucose-lowering medications with cardiovascular outcomes: an umbrella review and evidence map. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2020;8(3):192–205.



PACJENTKA CHORUJĄCA NA OTYŁOŚĆ U POŁOŻNIKA-GINEKOLOGA

prof. dr hab. n. med. Ewa Wender-Ożegowska
Klinika Rozrodczości,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

11.1. Opis przypadku	145
11.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze	147
11.3. Leczenie w ciąży	148
11.4. Podsumowanie	151

11. Pacjentka chorująca na otyłość u położnika-ginekologa

11.1. Opis przypadku

35-letnia pacjentka zgłosiła się do poradni. Pacjentka od 4 lat ma rozpoznaną cukrzycę typu 2, nieskutecznie leczoną, oraz choruje na otyłość (masa ciała 104 kg/170 cm wzrostu (BMI 36,0 kg/m²)). Skarży się na nieregularne miesiączki, o charakterze cykli 40–60-dniowych. W badaniu USG rozpoznano u pacjentki obraz odpowiadający zespołowi policystycznych jajników. Od 3 lat nie może zajść w ciążę, mimo intensywnych starań.

W momencie objęcia pacjentki opieką stwierdzono u niej odsetek glikowanej hemoglobiny (HbA1c) 58 mmol/mol (7,5%), stężenie cholesterolu całkowitego 6,21 mmol/l (240 mg/dl), LDL cholesterolu 4,11 mmol/l (159 mg/dl), HDL cholesterolu 0,91 mmol/l (35 mg/dl) i triglicerydów 1,75 mmol/l (155 mg/dl).

Rozpoznanie i leczenie

Zaproponowano włączenie metforminy doposiłkowo, 3 razy dziennie w dawce 500 mg, bowiem w przedstawionych wynikach pomiarów glikemii dominowały podwyższone wartości poposiłkowe. Średnia dobową glikemia wynosiła 7,1 mmol/l (128 mg/dl), a stężenie insuliny na czczo 25 mIU/ml (HOMA index > 7,9). Z uwagi na stwierdzone nadciśnienie włączono losartan (agonista receptora angiotensyny II) w dawce 50 mg/dobę.

Zaproponowano zmianę diety na taką o zawartości około 1500 kcal/dobę, szkolenie dietetyczne (dieta niskokaloryczna i niskotłuszczowa) oraz aktywizację ruchową poprzez 45-minutowe spacerki, co najmniej 3 razy w tygodniu (około 8 tys. kroków/dobę). Przeszkolono pacjentkę, że modyfikacja nawyków żywieniowych powinna opierać się na regularności 4–5 posiłków na dobę, złożonych z produktów o niskim indeksie glikemicznym oraz małej gęstości energetycznej, oraz że zmiana nawyków daje szansę na redukcję masy ciała o 7–10% w ciągu 6–12 miesięcy, dzięki zmniejszeniu wartości energetycznej pożywienia. Dodatkowo poinformowano, że jest szansa na uzyskanie redukcji wartości ciśnienia tętniczego, na poprawę parametrów lipidowych, na redukcję insulinooporności (poprawa parametrów gospodarki węglowodanowej), a także na zmniejszenie skłonności do zaburzeń krzepnięcia.

Z uwagi na fakt, że pacjentka bardzo chce w krótkim czasie zajść w ciążę, nie zalecono leczenia farmakologicznego zaburzeń lipidowych, natomiast podjęto próbę terapii dietą oraz zmianą aktywności fizycznej. Poinformowano pacjentkę, że wyrównanie metaboliczne, jak i redukcja masy ciała są niezbędne dla poprawy jej parametrów hormonalnych, ale również o tym, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej, w tym towarzysząca otyłości insulinooporność, pogarszają również funkcję jajników, prowadząc do zaburzeń owulacji.

Po 2 miesiącach kuracji, ze względu na to, że nie uzyskano spadku masy ciała ani znamiennej poprawy wyrównania metabolicznego, zwiększono dawkę metforminy do 3 razy dziennie 850 mg. Po kolejnych 3 miesiącach kuracji odsetek glikowanej hemoglobiny spadł do 53 mmol/mol (7,0%) i zaobserwowano spadek masy ciała (102 kg). Po kolejnych 2 miesiącach terapii spadek masy ciała wyniósł około 6 kg, poziom insuliny na czczo spadł z 25 mIU/ml do 15 mIU/ml, a średnia dobowa glikemia wyniosła 6,38 mmol/l (115 mg/dl). Ciśnienia tętnicze się ustabilizowały, zaobserwowano też spadek frakcji LDL cholesterolu do 3,83 mmol/l (140 mg/dl) oraz triglicerydów do 1,56 mmol/l (138 mg/dl). Niestety cykle miesięczkowe nadal trwały około 40 dni, nie stwierdzono objawów owulacji i pacjentka nadal nie zachodziła w ciążę.

Pacjentka powoli traciła wiarę w skuteczność kuracji. Zaobserwowano niechęć do jej kontynuowania i przestrzegania restrykcyjnej diety, co spowodowało, że w kolejnym miesiącu przybrała 2 kg na wadze. Poprosiła o zmianę kuracji. Zaproponowano jej dodanie do metforminy (3 razy 500 mg) liraglutylu, czyli agonisty glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) raz dziennie w dawce 0,6 mg podskórnie, kontynuując zalecenia dietetyczne, jednak zwiększając zalecaną dawkę kcal do 1800 na dobę, bowiem dotychczasowa była trudna dla pacjentki do utrzymania. Po 2 tygodniach stosowania tej kuracji zaobserwowano redukcję masy ciała o 2 kg, przy braku objawów ubocznych, więc zwiększono dawkę liraglutylu do 1,2 mg/dobę, a po kolejnym tygodniu do 1,8 mg/dobę. Ponieważ lek ten nie jest obecnie zalecany w okresie okołokoncepcyjnym, zarekomendowano pacjentce stosowanie antykoncepcji za pomocą prezerwatyw. Po następnych 2 miesiącach kuracji pacjentka schudła kolejne 5 kg i powoli odzyskiwała motywację do leczenia. Wyniki laboratoryjne uległy również poprawie, odsetek HbA1c spadł do wartości 57 mmol/mol (6,5%), stężenie cholesterolu całkowitego obniżyło się do 5,69 mmol/l (220 mg/dl), frakcja LDL cholesterolu do 3,1 mmol/l (120 mg/dl), a triglicerydów do 1,13 mmol/l (100 mg/dl). Masa ciała wynosiła 91 kg (całkowita redukcja masy ciała wynosiła obecnie 11 kg). Pacjentka starała się utrzymywać dietę, a ponieważ dobrze tolerowała obecną dawkę liraglutylu, zwiększono ją do 2,4 mg/dobę. W następnych 2 miesiącach zredukowała masę ciała o kolejne 6 kg; glikowana hemoglobina utrzymywała się w granicach 57 mmol/mol (6,5%), a ku zaskoczeniu pacjentki miesiączki zaczęły pojawiać się co 30–32 dni. Włączono dodatkowo kwas foliowy w dawce 5 mg/dobę, celem profilaktyki wad u zarodka, bowiem pacjentka postanowiła odstawić antykoncepcję. Zalecono również zmianę terapii nadciśnienia tętniczego na Dopegyt w dawce 3 razy 250 mg/dobę, uzyskując optymalne wyrównanie ciśnienia tętniczego.

Pacjentka pojawiła się po 2 miesiącach, w 44. dniu cyklu, twierdząc, że ponownie opóźniła się jej miesiączka i że zaczęła gorzej tolerować liraglutyl, bowiem pojawiły się nudności. Zarekomendowano pacjentce wykonanie testu ciążowego, który okazał się dodatni.

W badaniu ultrasonograficznym potwierdzono 6. tydzień ciąży, a zarodek nie odbiegał od normy dla tego tygodnia ciąży. Na podstawie badania stwierdzono: masę ciała pacjentki 90 kg/170 cm wzrostu (BMI 31,14 kg/m²), RR 120/80 mmHg, odsetek glikowanej hemoglobiny 57 mmol/mol (6,5%), w badaniu ogólnym moczu

obecność pojedynczych leukocytów (5–15), nielicznych bakterii, nie stwierdzono obecności białka; stężenie cholesterolu 5,17 mmol/l (200 mg/dl), triglicerydów 1,58 mmol/l (140 mg/dl), frakcji LDL cholesterolu 3,62 mmol/l (140 mg/dl), HDL cholesterolu 0,90 mmol/l (35 mg/dl). W profilu dobowym glikemii uzyskano np. poziomy glukozy: na czczo 115 mg/dl, przed śniadaniem 105 mg/dl, 1 godz. po śniadaniu 148,0 mg/dl, 2 godz. po śniadaniu 128 mg/dl, przed obiadem 110 mg/dl, 1 godz. po obiedzie 155 mg/dl, 2 godz. po obiedzie 150 mg/dl, przed kolacją 105 mg/dl, 1 godz. po kolacji 138 mg/dl, 2 godz. po kolacji 135 mg/dl, o godz. 3 w nocy 110 mg/dl. Obecny wynik TSH wynosi 2,5 mIU/ml.

11.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze

Przedstawiony przypadek jest bardzo typowym dla kobiet chorujących na otyłość, które z uwagi na masę ciała i wykładniki zespołu policystycznych jajników nie mogły zająć w ciążę. Ciężarnej, opisanej w badaniu, udało się po włączonej terapii i modyfikacji stylu życia zredukować znacząco masę ciała i poprawić parametry metaboliczne oraz uzyskać cykle owulacyjne.

- Zaburzenia miesiączkowania o typie nieregularnych, rzadkich miesiączek są często stwierdzane wśród pacjentek chorujących na DM2. Najprawdopodobniej sprzyja temu względny hipogonadyzm hipogonadotropowy indukowany autonomiczną produkcją estrogenów przez tkankę tłuszczową, jak również nieprawidłowe, obniżone stężenia wątrobowego SHBG (globuliny wiążącej hormony płciowe). Patomechanizm zaburzeń u tych pacjentek wydaje się być niezależny od cukrzycy typu 2, bowiem wykazano dodatni związek między wielkością wskaźnika talia–biodro a ryzykiem zaburzeń miesiączkowania.
- W tej populacji PCOS, stwierdzany u znacznego odsetka chorych, jest czynnikiem negatywnie wpływającym na płodność. W przypadku DM2 endogenne hiperinsulinizm i insulinooporność indukują androgenizację środowiska jajnika. Związek między PCOS a DM2 można zobrazować jako „błędne koło”: zespół jajników policystycznych jest nie tylko konsekwencją, ale także czynnikiem ryzyka wystąpienia DM2. Dostępne badania wykazały zmniejszenie rezerwy jajnikowej w podgrupie chorującej na cukrzycę, w każdym badanym przedziale wiekowym, a także wysoce znamiennej ujemną korelację między liczbą pęcherzyków antralnych w jajniku a parametrami wyrównania metabolicznego pacjentek. Obserwacje te można tłumaczyć jako wywierany na jajnik efekt glukotoksyczny, który powoduje trudności w zająciu w ciążę w tej grupie pacjentek.
- Wykazano, że wraz ze wzrostem wartości BMI wydłuża się znacznie czas do zajścia w ciążę, licząc od momentu rozpoczęcia starań. Stwierdzono, że w 1. roku podjęcia starań w ciążę zaszło 17% badanych kobiet, a szansa na zajście w ciążę w 1. roku podjęcia starań maleje o 4% wraz z każdym 1 kg/m² u kobiet z BMI powyżej 29 kg/m². Podobne obserwacje poczyniono u kobiet poddanych zabiegom *in vitro*. W tej grupie wykazano, że szansa na pomyślne zapłodnienie i zagnieżdżenie zarodka maleje o 1% wraz ze wzrostem BMI o 5 kg/m². Niestety ciężarne chore na otyłość są predysponowane, z uwagi na zaburzenia

endokrynologiczne, do częstszego występowania nawracających poronień, zarówno po naturalnym zajściu w ciążę, jak i po zabiegach zapłodnienia *in vitro*.

U przedstawionej pacjentki z powodu DM2 zastosowano leczenie metforminą, która nie tylko korzystnie wpływa na poprawę kontroli glikemii, ale również na redukcję masy ciała, a także na poprawę funkcji jajników w PCOS. Wykazano, że podawanie metforminy w dawce 1500 mg/dobę może wpływać korzystnie na wystąpienie jajczkowania, zwiększając częstość zajścia w ciążę, a także zmniejszając ryzyko poronienia. Działanie to jest konsekwencją wpływu indukującego na syntezę SHBG, dzięki czemu zmniejsza się biosynteza testosteronu przez komórki jajnikowe. Dzięki redukcji masy ciała po zastosowaniu metforminy obserwujemy poprawę insulinowrażliwości u tych pacjentek.

- Kilka publikacji dowiodło, że zastosowanie analogów GLP-1 przyczynia się również, poza poprawą glikemii, do redukcji masy ciała u pacjentów, a także wiąże się ze znaczną poprawą profilu hormonalnego i metabolicznego pacjentek z PCOS, stwarzając szansę na nowe możliwości leczenia tego schorzenia. Wykazano, że w połączeniu z metforminą analogi GLP-1 dają znacznie większą redukcję masy ciała, prawdopodobnie przez ich działanie w podwzgórzu zmniejszające apetyt, a także przez swoje inkretynowe działanie stymulujące wydzielanie insuliny, zahamowanie wydzielania glukagonu, a także poprzez opóźnianie opróżniania żołądka. Zastosowanie liraglutylu wiąże się również z obniżeniem odsetka glikowanej hemoglobiny, redukcją ciśnienia tętniczego i stężenia cholesterolu. Do chwili obecnej nie przeprowadzono badań dotyczących farmakoterapii analogami GLP-1 w czasie ciąży i w związku z tym nie należy ich zalecać ciężarnym.

11.3. Leczenie w ciąży

Niestety mimo zastosowanego leczenia hipoglikemizującego, za pomocą metforminy i liraglutylu, wyrównanie metaboliczne pacjentki nie spełniało kryteriów dla optymalnego wyrównania cukrzycy w ciąży. Metformina nie jest zalecana do leczenia cukrzycy w ciąży, również z uwagi na fakt, że przechodzi przez łożysko, a jej działanie metaboliczne może mieć niekorzystny wpływ na rozwijający się płód w kolejnych tygodniach ciąży i po urodzeniu. Wykazano, że nie ma ona działania teratogenne, więc wydaje się, że jeśli u tego płodu doszłoby do rozwoju wady wrodzonej, to raczej z uwagi na otyłość i niewielkiego stopnia matczyną hiperglikemię. Jako prawdopodobne przyczyny zwiększonego ryzyka wad w grupie ciężarnych chorujących na otyłość podaje się zaburzenia żywieniowe, szczególnie niedobór kwasu foliowego, a także wpływ ogólnie pojętego stresu metabolicznego, zwanego też „metabolic inflammation”, towarzyszącego otyłości (podwyższonej insulinoooporności, podwyższonego stężenia szeregu adipokin, cytokin, a także zmian stężenia szeregu hormonów). Dlatego każdej ciężarnej chorującej na otyłość zaleca się stosowanie kwasu foliowego w dawce 5 mg w I trymestrze ciąży.

- Opisana ciężarna powinna jak najszybciej mieć zleconą intensywną czynnościową insulinoterapię, czyli leczenie za pomocą kilkakrotnych wstrzyknięć insuliny na dobę (do każdego posiłku insulina krótko działająca oraz początkowo

co najmniej jedno wstrzyknięcie wieczorem insuliny o przedłużonym działaniu). Hiperglikemia w ciąży zwiększa bowiem ryzyko powikłań u ciężarnej i rozwijającego się płodu oraz rzutuje na dalszy rozwój dziecka. Dlatego niezależnie od rodzaju cukrzycy należy w trakcie terapii dążyć do wartości glikemii stwierdzanych u zdrowych ciężarnych.

Uwaga!

Na obecnym etapie wiedzy za docelowe uznaje się następujące wartości glikemii w samokontroli:

- na czczo i przed posiłkami: 70–90 mg/dl (3,9–5,0 mmol/l),
 - maksymalna glikemia w 1. godz. po rozpoczęciu posiłku: < 140 mg/dl (< 7,8 mmol/l) lub po 2 godz.: < 120 mg/dl (6,7 mmol/l),
 - między godziną 2. a 4.: > 70–90 mg/dl (> 3,9–5,0 mmol/l).
- Wartość HbA1c u kobiet z cukrzycą powinna wynosić < 6,5% w I trymestrze, a w kolejnych trymestrach < 6,0%.

- Ciężarna powinna mieć również zmodyfikowaną dietę. Ciężarnej z BMI powyżej 30 kg/m² należy zaproponować dietę o zawartości około 15–20 kcal/kg/dobę.

Zbyt duży przyrost masy ciała u ciężarnej z cukrzycą wiąże się z nadmiernym wzrastaniem płodu, dlatego zalecany przyrost masy ciała, zależny od wskaźnika masy ciała pacjentki sprzed ciąży, wynosi:

- do 18 kg dla BMI < 19,8 kg/m²,
 - 6,8–11,4 kg dla kobiet z rozpoznaną nadwagą,
 - 4,5–9,1 kg dla kobiet chorujących na otyłość.
- Ciężarna ze względu na swoją otyłość wymagać będzie bardzo precyzyjnej oceny ultrasonograficznej w celu wnikliwej obserwacji rozwoju płodu, co jest szczególnie trudne u tak otyłej ciężarnej i dlatego powinno być przeprowadzane w ośrodkach III stopnia referencji, podobnie jak poród.

Kolejnym problemem jest nadciśnienie tętnicze oraz obecność zaburzeń lipidowych, a szczególnie hipertriglicydemii. Stosowanie statyn jest przeciwwskazane w okresie ciąży i karmienia piersią. Nie należy zalecać statyn kobietom w wieku rozrodczym, jeżeli nie stosują one skutecznej antykoncepcji. Pozostaje więc jedynie leczenie dietetyczne, aktywność ruchowa oraz włączenie heparyny drobnocząsteczkowej, z uwagi na dwukrotnie zwiększone ryzyko powikłań zakrzepowych u ciężarnych chorujących na otyłość. Od początku ciąży aż do 7. dnia po porodzie powinny one zostać poddane profilaktyce przeciwzakrzepowej za pomocą heparyn drobnocząsteczkowych w dawce zależnej od masy ciała przed ciążą.

- Ciężarne chorujące na otyłość, które mają co najmniej jeden dodatkowy czynnik ryzyka powikłań zakrzepowych, powinny otrzymywać heparynę niskocząsteczkową jeszcze 6 tygodni po porodzie.
- Lekiem I rzutu w leczeniu nadciśnienia powinien być Dopegyt (metyldopa), którego podawanie należy kontynuować, ale tylko wówczas, jeśli będą wskazania, czyli jeśli ciśnienie tętnicze przekroczy wartość 135/85 mmHg. Pacjent-

kom chorującym na otyłość i cukrzycę zaleca się przeprowadzenie całodobowej oceny ciśnienia tętniczego celem ustalenia odpowiedniej terapii.

- Z uwagi na znaczną otyłość, hipertriglicerydemię i nadciśnienie tętnicze, w celu profilaktyki preeklampsji należy włączyć kwas acetylosalicylowy w dawce 150 mg/dobę po skończonym 12. tygodniu ciąży, ale przed 16. tygodniem jej trwania.

Wzrastające ciśnienie tętnicze i białkomocz mogą indukować rozwój preeklampsji. Preeklampsję w ciąży powikłanej nadciśnieniem przewlekłym można rozpoznać w momencie pojawienia się, mimo leczenia, nadciśnienia tętniczego $> 140/90$ mmHg po 20. tygodniu ciąży bądź białkomoczu > 300 mg/dobę. Bezwzględnie konieczne są wówczas: hospitalizacja pacjentek, a w sytuacji obecności objawów hemolizy, trombocytopenii i podwyższenia poziomu transaminaz (czyli objawów zespołu HELLP) oraz wzrostu ciśnienia skurczowego ≥ 160 i/lub rozkurczowego ≥ 110 mmHg rozważenie pilnego ukończenia ciąży.

Za łagodne nadciśnienie przyjmuje się wartości 140–159/90–109 mmHg.

Za ciężkie nadciśnienie uznajemy wartości $\geq 160/110$ mmHg.

- W przypadku kilku pomiarów w odstępach 15–30-minutowych spełniających kryteria ciężkiego nadciśnienia należy ciężarną również skierować do szpitala.
- W przypadku stwierdzanego nadciśnienia tętniczego, leczonego już przed ciążą, należy bezwzględnie odstawić leki z grupy inhibitorów konwertazy angiotensyny, jak i sartany, natomiast lekiem I rzutu jest, jak wcześniej wspomniano, nadal metyldopa, która jest lekiem bezpiecznym w okresie ciąży, niewpływającym na metabolizm glukozy. Również antagoniści wapnia, tj. nifedypina (dihydropirydynowa pochodna) lub werapamil (niedydropiryridynowa pochodna), są zalecane jako leki wspomagające, przy braku efektu leczenia preparatem metyldopy. Dotychczas z uwagi na stwierdzone niekorzystne działanie na płód (indukcję zahamowania wzrostu płodu), jak i noworodkową hipoglikemię i bradykardię nie zalecano w okresie ciąży stosowania β -blokerów.
- Jednak wg najnowszych badań preparaty nowej generacji (labetalol i metoprolol) nie wykazują tego negatywnego działania i w sytuacji niepoddającego się leczeniu nadciśnienia u ciężarnej można je zastosować (zwłaszcza po ukończeniu I trymestru ciąży).
- Należy pamiętać, że ciężarne chorujące na otyłość, które rozwinęły preeklampsję, należą do grupy ryzyka choroby niedokrwiennej serca w późniejszym wieku, jak również dwukrotnie wyższego od pozostałych ciężarnych ryzyka nagłych zgonów sercowych.

Mimo dobrego wyrównania glikemii ciężarne z cukrzycą i chorujące na otyłość, poza innymi powikłaniami, stanowią zawsze grupę ryzyka makrosomii, czyli nadmiernego wzrastania płodu, niezależnie od stopnia zaburzeń tolerancji węglowodanów. Zwraca się coraz częściej uwagę na wpływ stężenia matczyńskich triglicerydów i pozostałych lipidów na procesy nadmiernego wzrastania płodu. Kolejnym czynnikiem indukującym nadmierne wzrastanie jest zbyt duży przyrost masy ciała ciężarnej.

- Z otyłością, cukrzycą, a także nadciśnieniem tętniczym wiąże się też ryzyko porodu przedwczesnego, co z kolei ma wpływ na zaburzenia adaptacyjne noworodka oraz częstsze występowanie zaburzeń oddychania i wyższą śmiertelność noworodków.

- Należy zauważyć, że ryzyko tych powikłań rośnie wraz ze stopniem otyłości, a także przyrostem masy ciała powyżej rekomendowanego przez Instytut Medycyny, który dla kobiet o BMI = 30 kg/m² wynosi nie więcej niż 5–9 kg. Również nadmierny przyrost masy ciała pomiędzy kolejnymi ciążami może sprzyjać porodom przedwczesnym.

W wielu badaniach wykazano, że noworodki matek chorych na otyłość mają wyższy odsetek tkanki tłuszczowej, a także zmniejszoną insulinowrażliwość niż dzieci matek z prawidłową masą ciała i należą do grupy ryzyka rozwoju otyłości w wieku dorastania. Częstość makrosomii płodu wzrasta kilkukrotnie wraz ze stopniem otyłości matki. Ważną składową wśród czynników indukujących nadmierne wzrastanie płodu jest również łożysko, które u kobiet chorych na otyłość jest często znacznie większe niż u ciężarnych z prawidłową masą ciała. Na jego metabolizm wpływa szereg metabolitów matczynych zależnych zwłaszcza od stężenia matczynej glukozy, lipidów, czynników wzrostu i adipokin; szczególną rolę odgrywa leptyna, która jest jednym z silniejszych czynników indukujących nadmierne wzrastanie płodu, ale i przyrost ciała ciężarnej.

Uwaga!

Poród matek chorujących na otyłość, z uwagi na ryzyko niedoszacowania masy dużego płodu i wiążące się z tym zagrożenie porodem urazowym, większej utraty krwi, a także ze względu na trudności z obkurczaniem się macicy, powinien zawsze odbywać się w ośrodku referencyjnym.

11.4. Podsumowanie

Otyłość ciężarnej jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju w przyszłości:

- u matki:
 - zespołu metabolicznego,
 - choroby niedokrwiennej serca,
 - cukrzycy typu 2,
 - nadciśnienia tętniczego,
- u dziecka:
 - otyłości,
 - zespołu metabolicznego.

Na co zwrócić uwagę

U pacjentki chorującej na otyłość należy:

- przed zejściem w ciążę:
 - obliczyć BMI,
 - w ramach wywiadu ocenić występowanie chorób towarzyszących otyłości i zaproponować odpowiednie leczenie,
 - udzielić informacji dotyczącej powikłań w ciąży,

- przeprowadzić badanie gospodarki węglowodanowej, jeśli do tej pory nie było przeprowadzone,
- zaplanować zmniejszenie masy ciała u pacjentki przed zajściem w ciążę (modyfikacja stylu życia, ćwiczenia fizyczne),
- zapewnić konsultację dotyczącą odżywiania,
- oznaczyć dobową utratę białka z moczem, wykonać próby wątrobowe, oznaczyć liczbę płytek krwi,
- określić możliwe powikłania odległe (w razie konieczności wykonać echo serca, EKG, diagnostykę bezdechu sennego),
- ocenić ryzyko powikłań zakrzepowych,
- w czasie ciąży:
 - I trymestr:
 - zastosować wyżej wymienione poza planowanym zmniejszeniem masy ciała,
 - potwierdzić ciążę badaniem USG wraz z oceną wieku ciążowego,
 - przeprowadzić badanie gospodarki węglowodanowej, jeśli do tej pory nie było wykonane,
 - ocenić ryzyko powikłań zakrzepowych,
 - II/III trymestr:
 - rozważyć echo serca płodu (zwłaszcza w przypadku źle kontrolowanej cukrzycy),
 - ocenić masę płodu w III trymestrze,
 - badanie należy powtórzyć w przypadku podejrzenia makrosomii płodu,
 - należy rozpocząć badanie przedporodowe w 32. tygodniu ciąży,
 - w III trymestrze należy przeprowadzić konsultację dotyczącą znieczulenia.

Piśmiennictwo

1. Avenell A, Sattar N, Lean M. Modyfikacja zachowań, dieta, aktywność fizyczna. W: Sattar N, Lean M (red.), Pupek-Musialik D (red. wyd. pol.). ABC otyłości. Warszawa: PZWL; 2009.
2. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med.* 2011;29(6):507–13.
3. Butte NF, Wong WW, Treuth MS. Energy requirements during pregnancy based on total energy expenditure and energy deposition. *Am J Clin Nutr.* 2004;79(6):1078–87.
4. Catalano PM, Ehrenberg HM. The short- and long-term implications of maternal obesity on the mother and her offspring. *BJOG.* 2006;113(10):1126–33.
5. Chu SY, Kim SY, Lau J. Re: Prepregnancy BMI and the risk of gestational diabetes: a systematic review of the literature with meta-analysis. *Obes Rev.* 2009;10(4):487–8; author reply 489–90.
6. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA.* 2013;309(22):2362–70.
7. Denison FC, Norwood P, Bhattacharya S. Association between maternal body mass index during pregnancy, short-term morbidity, and increased health service costs: a population-based study. *BJOG.* 2014;121(1):72–81.
8. Dodd JM, Turnbull D, McPhee AJ, et al. Antenatal lifestyle advice for women who are overweight or obese: LIMIT randomised trial. *BMJ.* 2014;348:g1285.

9. EURO-PERISTAT Project with SCPE and EUROCAT. European perinatal health report. Health and care of pregnant women and babies in Europe in 2010. Maj 2013, <http://www.europeristat.com>.
10. Gaillard R, Steegers EA, Duijts L, et al. Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study. *Hypertension*. 2014;63(4):683–91.
11. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, et al. Association of gestational weight gain with maternal and infant outcomes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2017;317(21):2207–25.
12. Hill B, Skouteris H, Fuller-Tyszkiewicz M. Interventions designed to limit gestational weight gain: a systematic review of theory and meta-analysis of intervention components. *Obes Rev*. 2013;14(6):435–50.
13. Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, et al. Obstetric and neonatal risks among obese women without chronic disease. *Obstet Gynecol*. 2016;128(1):104–12.
14. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, et al. Association between prepregnancy body mass index and severe maternal morbidity. *JAMA*. 2017;318(18):1777–86.
15. NICE. Diabetes in pregnancy: management of diabetes and its complications from pre-conception to the postnatal period. 2015, <https://www.nice.org.uk/guidance/ng3>.
16. Ovesen P, Rasmussen S, Kesmodel U. Effect of prepregnancy maternal overweight and obesity on pregnancy outcome. *Obstet Gynecol*. 2011;118(2 Pt 1):305–12.
17. Persson M, Cnattingius S, Villamor E, et al. Risk of major congenital malformations in relation to maternal overweight and obesity severity: cohort study of 1.2 million singletons. *BMJ*. 2017;357:j2563.
18. Postępowanie w nadciśnieniu tętniczym u kobiet w ciąży. Zapobieganie, diagnostyka, leczenie i odległe rokowanie. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego, Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego oraz Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników. *Ginekol Perinatol Prakt*. 2019;4(2):43–111.
19. Poston L, Bell R, Croker H, et al. Effect of a behavioural intervention in obese pregnant women (the UPBEAT study): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3(10):767–77.
20. Ruchat SM, Mottola MF, Skow RJ, et al. Effectiveness of exercise interventions in the prevention of excessive gestational weight gain and postpartum weight retention: a systematic review and meta-analysis. *Br J Sports Med*. 2018;52(21):1347–56.
21. Simmons D, Devlieger R, van Assche A, et al. Effect of physical activity and/or healthy eating on GDM risk: the DALI lifestyle study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(3):903–13.
22. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2009;301(6):636–50.
23. Stubert J, Reister F, Hartmann S, Janni W. The risks associated with obesity in pregnancy. *Dtsch Arztebl Int*. 2018;115(16):276–83.
24. Thangaratinam S, Rogozińska E, Jolly K, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ*. 2012;344:e2088.
25. Wender-Ożegowska E, Bomba-Opoń D, Brązert J, et al. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologicznego „Opieka położnicza nad ciężarną otyłą”. *Ginekol Pol*. 2012;83:795–9.
26. Wender-Ożegowska E, Bomba-Opoń D, Brązert J, et al. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekol Perinatol Prakt*. 2017;2(5):215–29.
27. Yu Z, Han S, Zhu J, et al. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2013;8(4):e61627.
28. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt*. 2020;6(1):1–114



DZIECKO CHORUJĄCE NA OTYŁOŚĆ U PEDIATRY

dr n. med. Anna Gertig-Kolasa,
prof. dr hab. n. med. Piotr Fichna,
dr n. med. Bogda Skowrońska

Klinika Diabetologii i Otyłości Wieku Rozwojowego,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

12.1. Opis przypadku	155
12.2. Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczne	155
12.3. Zalecane badania	159
12.4. Rozpoznanie i leczenie	160
12.5. Podsumowanie	162

12. Dziecko chorujące na otyłość u pediatri

12.1. Opis przypadku

Chłopiec w wieku 10 lat i 2 miesięcy zgłosił się na wizytę do lekarza pediatri w ramach badań bilansowych trzecioklasisty. W wywiadzie stwierdzono nadmierny przyrosty masy ciała od około 3. roku życia. Od ostatniego badania bilansowego, przeprowadzonego 3 lata wcześniej, chłopiec urosł 21 cm i zwiększył masę ciała do 34 kg. Nie choruje przewlekłe, leków na stałe nie pobiera.

Wywiad rodzinny

Wywiad rodzinny obciążony otyłością u rodziców, NT i dyslipidemią u ojca oraz cukrzycą typu 2 u babci. Dziadek zmarł na zawał serca w wieku 52 lat. Wywiad okołoporodowy: ciąża I, poród I, urodzeniowa masa ciała 3800 g, urodzony w 38. tygodniu ciąży siłami natury, oceniony w skali Apgar na 10 pkt.

Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym: stan ogólny dobry, bez cech dysmorfii, aktualna masa ciała 72 kg (> 97. centyla), wzrost 148 cm (75.–90. centyl), BMI 32,9 kg/m² (> 97. centyla), obwód talii 90 cm (> 90. centyla). Wartość średnia ciśnienia tętniczego z 3 pomiarów 118/72 mmHg (92./93. centyl) – stan przednadciśnieniowy. Na skórze brzucha jasne rozstępy, na skórze karku i pod pachami cechy rogowacenia ciemnego. Przerost migdałków podniebiennych. Tarczycza niewyczuwalna. Rytm serca miarowy 76/min. Nad polami płucnymi szmer pęcherzykowy prawidłowy, symetryczny. Brzuch miękki, niebolesny, bez oporów patologicznych. Narządy miękkie jamy brzusznej niedostępne badaniu palpacyjnemu ze względu na dużą ilość tkanki tłuszczowej trzewnej. Narządy płciowe zewnętrzne częściowo ukryte w fałdzie skórno-tłuszczowym brzucha, cechy dojrzewania płciowego – stadium I w skali Tannera (stan przedpokwitaniowy – axillarche 1, pubarche 1, gonadarche 1). Koślawość kolan, koślawość stóp, płaskostopie. Innych odchyłeń w badaniu przedmiotowym nie stwierdzono.

12.2. Postępowanie diagnostyczno-profilaktyczne

Jakie powinno być dalsze postępowanie i zalecenia u chłopca?

Otyłość jest chorobą przewlekłą, na którą cierpi prawie co czwarte polskie dziecko i która, już w dzieciństwie, wiąże się z poważnymi powikłaniami zdrowotnymi prowadzącymi do pogorszenia jakości i skrócenia czasu życia pacjentów. Na

rozwój nadwagi w dzieciństwie wpływ mają czynniki genetyczne, epigenetyczne, behawioralne i środowiskowe. Wśród nich czynniki behawioralne i środowiskowe można modyfikować od pierwszych dni życia dziecka, stąd kluczowa rola pediatrii i zespołu POZ.

- Do rozpoznania otyłości u dzieci powszechnie przyjęte i rekomendowane jest posługiwanie się, podobnie jak u dorosłych, wskaźnikiem masy ciała (BMI). BMI dla populacji dzieci i młodzieży do 18. r.ż. odczytuje się z tabel lub siatek centylowych odpowiednich dla płci i wieku. Nadwagę stwierdza się, gdy BMI mieści się w zakresie 90.–97. centyla w odniesieniu do płci i wieku (wg CDC 85.–95. centyl), a otyłość, gdy BMI jest > 97. centyla w odniesieniu do płci i wieku (wg CDC > 95. centyla). Na wszystkich etapach profilaktyki i leczenia otyłości podstawowe znaczenie mają regularne pomiary wzrostu, masy ciała i BMI oraz wykreślanie wyników na siatkach centylowych w celu śledzenia zmian w czasie.
- Profilaktyki pierwotnej w kierunku nadwagi wymagają dzieci powyżej 2. r.ż. z BMI w przedziale 85.–90. centyla (reguła 5–2–2–1–0, tabela 12.1.). U dzieci z rodzin obciążonych otyłością, cukrzycą typu 2, ryzykiem sercowo-naczyniowym, hipercholesterolemią rodzinną działania profilaktyczne powinny obejmować już opiekę położniczą (odpowiednia dieta i przyrost masy ciała matki w ciąży) i 1. r.ż. (promocja karmienia piersią, nadzór nad prawidłowym rozszerzaniem diety).

Tabela 12.1. Zasada 5–2–2–1–0 stosowana w profilaktyce pierwotnej otyłości u dzieci

5	5 małych posiłków dziennie: właściwych ilościowo i jakościowo, każdy z dodatkiem warzyw i owoców (min. 3 porcje warzyw/2 porcje owoców)
2	Maksymalnie 2 godziny „screen time” dziennie (telewizor, komputer, smartfon)
2	2 litry wody mineralnej dziennie
1	1 godzina aktywności fizycznej codziennie
0	0 cukru w napojach, 0 napojów gazowanych, 0 chipsów, stonych paluszków, słodczy, potraw smażonych i typu „fast food”

- Do dzieci powyżej 2. r.ż. z nadwagą (BMI 90.–97. centyl dla płci i wieku) i do dzieci rodziców chorujących na otyłość skierowana jest profilaktyka wtórna – zapobieganie rozwojowi otyłości. Na tym etapie istotne jest zaangażowanie całej rodziny – wyznaczanie celów (np. utrzymanie masy ciała dziecka, prowadzenie zeszytu diety, ograniczenie słodczy, zwiększenie aktywności fizycznej całej rodziny, wspólne posiłki, pilnowanie czasu snu dziecka, nadzór rodzicielski nad „screen time”).
- Profilaktyka trzeciorzędowa jest skierowana do dzieci z rozpoznaną otyłością. Dane z wywiadu oraz elementy badania przedmiotowego, szczególnie istotne u dzieci chorujących na otyłość, a także zalecane postępowanie przedstawiają tabele 12.2. i 12.3. Stwierdzenie w badaniu przedmiotowym cech dysmorfii i/lub upośledzenia umysłowego jest wskazaniem do diagnostyki genetycznej.

Tabela 12.2. Objawy podmiotowe często towarzyszące otyłości w wieku rozwojowym – diagnostyka różnicowa i zalecane postępowanie

Dane z wywiadu	Możliwa przyczyna	Postępowanie
Otyłość u krewnych I stopnia, przyrost masy ciała matki w ciąży > 20 kg, GDM u matki, masa ciała urodzeniowa: < 2500 g lub > 4000 g	Czynniki genetyczne, epigenetyczne, zwiększone ryzyko otyłości i DM2	Profilaktyka pierwotna i drugorzędowa
Opóźnienie rozwoju, upośledzenia umysłowe	Zespół genetyczny (np. PWS, BBS)	Diagnostyka genetyczna, neurologiczna
Hipotonia w wieku niemowlęcym	PWS, zespół Cohena	Diagnostyka genetyczna
Niskorosłość, zwolnienie szybkości wzrastania w wywiadzie	– Zespół genetyczny (np. PWS) – Zaburzenia endokrynologiczne (np. ZC, niedoczynność tarczycy, zaburzenia dojrzewania)	– Diagnostyka genetyczna – Diagnostyka endokrynologiczna
– Bóle głowy (w PTC gł. poranne) – Nudności, wymioty – Zaburzenia ostrości widzenia	PTC, NT	Diagnostyka neurologiczna, diagnostyka NT
– Chrapanie podczas snu – Nadmierna senność dzienna – Moczenie nocne	OBS	Diagnostyka pulmonologiczna (polisomnografia), ocena laryngologiczna
Ból w prawym górnym kwadrancie brzucha	– Zapalenie/kamica pęcherzyka żółciowego – NAFLD	AST, ALT, ALP, USG jamy brzusznej, diagnostyka gastroenterologiczna/hepatologiczna
Ból kolana, biodra, utykanie	Choroba Blounta, złuszczenie głowy kości udowej, zmiany przeciążeniowe stawów kk. dolnych	RTG, diagnostyka ortopedyczna
Oligomenorrhea lub amenorrhea	– PCOS, insulinooporność jajnikowa – PWS	– Diagnostyka endokrynologiczna i ginekologiczna – Diagnostyka genetyczna
Poliuria, nykturia, polidypsja	Cukrzyca, najczęściej typu 2, niewykluczona cukrzyca typu 1	Glukoza na czczo/przygodna, badanie ogólne moczu, OGTT, diagnostyka diabetologiczna
Napadowe objadanie się	Zaburzenia jedzenia	Diagnostyka psychologiczno-psychiatryczna, dietetyczna
– Problemy ze snem (bezsenność) – Anhedonia	Depresja	Diagnostyka psychologiczno-psychiatryczna

ALP (alkaline phosphatase) – fosfataza alkaliczna; ALT (alanine aminotransferase, alanine transaminase) – aminotransferaza alaninowa; AST (aspartate transaminase, aspartate aminotransferase) – aminotransferaza asparaginianowa; BBS (Bardet-Biedl syndrome) – zespół Bardeta-Biedla; DM2 (diabetes mellitus type 2) – cukrzyca typu 2; GDM (gestational diabetes mellitus) – cukrzyca ciążowa; NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby; NT – nadciśnienie tętnicze; OBS – obturacyjny bezdech senny; OGTT (oral glucose tolerance test) – doustny test obciążenia glukozą; PCOS (polycystic ovary syndrome) – zespół policystycznych jajników; PTC (pseudotumor cerebri) – rzekomy guz mózgu; PWS (Prader-Willi syndrome) – zespół Pradera-Williego; RTG – zdjęcie rentgenowskie; USG – ultrasonografia; ZC – zespół Cushinga

Tabela 12.3. Elementy badania przedmiotowego wymagające szczególnej uwagi u dziecka z chorobą otyłościową

Wynik badania przedmiotowego	Interpretacja/podejrzeanie
Wzrost i masa ciała, BMI w odniesieniu do płci i wieku nadwaga BMI > 90. centyla otyłość BMI > 97. centyla	Według siatek dla dzieci warszawskich I. Palczewskiej i Z. Niedźwieckiej (1999)
nadwaga BMI > 85. centyla otyłość BMI > 95. centyla otyłość znaczna BMI > 99. centyla	Według CDC, Institute of Medicine (USA, 1998), możliwość stosowania polskich siatek OLA/OLAF (2015) – kalkulator BMI
Obwód talii > 90. centyla	Podstawowe kryterium ZM w wieku 10–16 lat
Niskorosłość lub zwolnienie szybkości wzrastania wzrost < 50. centyla przy masie ciała > 95. centyla (wykluczyć rodzinne niski wzrost); zmniejszenie szybkości wzrastania < 25. centyla (obniżenie o ≥ 2 kanały pozycji centylowej na siatce wzrostu)	Zespoły genetyczne (np. PWS), zaburzenia endokrynologiczne (np. ZC)
Nadciśnienie tętnicze wartość BP skurczowego i/lub rozkurczowego wynosi ≥ 95. centyla dla wieku, płci i centyla wzrostu uzyskanego z pomiarów wykonanych podczas 3 niezależnych wizyt	Pierwotne (samoistne) NT, choroby nerek, ZC
Rogowacenie ciemne (<i>acanthosis nigricans</i>) hiperpigmentacja skóry połączona z nadmiernym jej rogowaceniem; zmiany zlokalizowane gł. w obrębie fałdów skórnych (pachy, pachwiny) oraz na karku	Podejrzeanie insulinooporności, hiperinsulinemii, czynnik ryzyka DM2
Nasilony trądzik, hirsutyzm hirsutyzm – nadmierne owłosienie typu męskiego obecne u kobiet; oceniane skalą Ferrimana-Gallweya (≥ 8 pkt)	PCOS, zaburzenia czynności nadnerczy
Nasilone sine rozstępy, głównie na brzuchu, gromadzenie tkanki tłuszczowej na twarzy i karku („kark bawoli”)	Podejrzeanie ZC
Steatomastia	Różnicowanie z ginekomastią u chłopców i thelarche u dziewcząt
Przerost migdałków podniebiennych	OBS
Powiększenie tarczycy, wole	Podejrzeanie niedoczynności tarczycy i/lub autoimmunizacyjnego zapalenia tarczycy
Świsty w badaniu osłuchowym płuc	Podejrzeanie astmy oskrzelowej
Hepatomegalia, tklivość w prawym górnym kwadrancie brzucha	NAFLD, kamica pęcherzyka żółciowego
Mikroopenis	W zdecydowanej większości przypadków prącie jest prawidłowej wielkości, natomiast w badaniu częściowo ukryte w fałdzie skórno-tłuszczowym podbrzusza
Wnętrostwo	PWS
Nieprawidłowy chód, utykanie, ból biodra/pachwiny, ograniczenie ruchomości w stawie biodrowym	Złuszczenie głowy kości udowej
Szpotałość piszczeli	Choroba Blounta
Koślawość kolan, stóp, płaskostopie	Zespoły przeciążeniowe stawów kk. dolnych
Cechy dysmorfii, upośledzenie umysłowe, drobne dtonie i stopy lub polidaktylia/syndaktylia	Zespoły genetyczne przebiegające z otyłością (np. PWS, BBS, zespół Alströma)

BBS (*Bardet-Biedl syndrome*) – zespół Bardeta-Biedla; BMI (*body mass index*) – wskaźnik wagowo-wzrostowy, wskaźnik masy ciała; BP (*blood pressure*) – ciśnienie tętnicze; CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) – Centra Kontroli i Prewencji Chorób; DM2 (*diabetes mellitus type 2*) – cukrzyca typu 2; NAFLD (*non-alcoholic fatty liver disease*) – niealkoholowa tłuszczeniowa choroba wątroby; NT – nadciśnienie tętnicze; OBS – obturacyjny bezdech senny; PCOS (*polycystic ovary syndrome*) – zespół policystycznych jajników; PWS (*Prader-Willi syndrome*) – zespół Pradera-Williego; ZC – zespół Cushinga; ZM – zespół metaboliczny

12.3. Zalecane badania

Zalecane podstawowe badania diagnostyczne w kierunku powikłań otyłości obejmują:

- ocenę zaburzeń gospodarki węglowodanowej (glikemia na czczo, ewentualnie HbA1c). U dzieci powyżej 10. r.ż. (lub wcześniej, gdy okres dojrzewania już się rozpoczął) z BMI powyżej 95. centyla zaleca się wykonywanie testu OGTT co 2 lata (może u nich wystąpić IFG i/lub IGT (impaired glucose tolerance – nieprawidłowa tolerancja glukozy), a następnie DM2);
 - profil lipidów (całkowity cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol, TG). Badanie przesiewowe w kierunku rodzinnej hipercholesterolemii powinno obejmować dzieci > 2. r.ż. z BMI \geq 95. centyla i/lub rodzicem z TC \geq 240 mg/dl (lub na leczeniu hipolipemizującym), i/lub incydemem sercowo-naczyniowym u krewnego I/II stopnia < 55. r.ż. u mężczyzny lub < 65. r.ż. u kobiety. Badanie należy wykonać na czczo, 2-krotnie (powtórzyć po 2 tygodniach do 3 miesięcy). Profilu lipidowego nie powinno się badać wcześniej niż po 3 miesiącach od przebycia ostrej choroby infekcyjnej;
 - badania biochemiczne (ALAT, AspAT, CRP, kwas moczowy, mocznik, kreatynina, badanie ogólne moczu);
 - badania hormonalne w zależności od wyników badania podmiotowego i przedmiotowego (np. podejrzenie niedoczynności tarczycy TSH, FT4, FT3; podejrzenie hiperkortyzolemii – rytm dobowy kortyzolu, DZM (dobowa zbiórka moczu)/kortyzol – skierowanie do poradni endokrynologicznej);
 - badanie USG jamy brzusznej z oceną echogeniczności wątroby, nerek, trzustki;
 - badania w kierunku powikłań sercowo-naczyniowych (pomiar ciśnienia tętniczego krwi, EKG, skierowanie do poradni kardiologicznej dla dzieci).
- Kryteria rozpoznania zespołu metabolicznego u dzieci przedstawia tabela 12.4.

Tabela 12.4. Kryteria zespołu metabolicznego (ZM)* u dzieci wg IDF 2007

Wiek	Obwód talii	TG	HDL	Ciśnienie tętnicze krwi	Glikemia na czczo
< 10 lat	\geq 90. centyla	ZM nie powinien być rozpoznawany. Konieczna dalsza obserwacja w grupach ryzyka			
10–16 lat	\geq 90. centyla lub kryteria dla dorosłych	\geq 150 mg/dl	\leq 40 mg/dl	\geq 130 mmHg skurczowe i/lub \geq 85 mmHg rozkurczowe lub leczenie wcześniej rozpoznanego nadciśnienia	\geq 100 mg/dl lub rozpoznana cukrzyca
> 16 lat	Obwód talii: \geq 94 cm (mężczyźni); \geq 80 cm (kobiety)	\geq 150 mg/dl lub leczenie hipertrójgli- cerydemii	\leq 40 mg/dl u mężczyzn \leq 50 mg/dl u kobiet	\geq 130 mmHg skurczowe i/lub \geq 85 mmHg rozkurczowe lub leczenie wcześniej rozpoznanego nadciśnienia	\geq 100 mg/dl lub rozpoznana cukrzyca

HDL (high-density lipoproteins) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; TG – trójglicerydy

* Rozpoznanie, gdy spełnione kryterium obwodu talii + co najmniej 2 z 4 pozostałych

12.4. Rozpoznanie i leczenie

Lekarz POZ powinien ocenić występujące powikłania otyłości. W przypadku wystąpienia u dziecka dyslipidemii, stanu przedcukrzycowego/cukrzycy typu 2, powikłań hormonalnych, nadciśnienia tętniczego czy podejrzenia stłuszczenia wątroby powinien skierować pacjenta do odpowiedniej poradni specjalistycznej celem konsultacji i dalszego leczenia. Istotą profilaktyki trzeciorzędowej jest zwiększona częstość wizyt kontrolnych w POZ (z pomiarem masy ciała i wzrostu, np. co miesiąc), zastosowanie interwencji behawioralnej u dzieci w wieku 6–18 lat, zaplanowanie regularnej aktywności fizycznej dostosowanej do wydolności organizmu dziecka. Na tym etapie zalecana jest także konsultacja dietetyka i psychologa. Konieczne jest wyznaczenie celu długoterminowego – u dzieci starszych redukcji masy ciała (u nastolatków zaleca się redukcję masy ciała o 0,5–1 kg na miesiąc), a w przypadku młodszych dzieci utrzymanie stałej masy ciała (do 7. r.ż. nie powinno się stosować diety ze zredukowaną ilością energii – u najmłodszych pacjentów interwencja dietetyczna powinna polegać na modyfikacji jakości spożywanych posiłków). Aby nawiązać relację terapeutyczną i zwiększyć jej skuteczność, interwencje powinny mieć charakter wspierający (nie obwiniający) i muszą być skupione na całej rodzinie, a nie tylko na dziecku.

Opisany powyżej przypadek kliniczny przedstawia typowego pacjenta pediatrycznego chorującego na otyłość pierwotną, hiperalimentacyjną, który zdążył już rozwinąć powikłania utrzymującej się nadmiernej masy ciała.

Pogłębiony wywiad przeprowadzony z matką i chłopcem wykazał szereg czynników ryzyka otyłości dziecięcej: otyłość u rodziców, przyrost masy ciała matki w ciąży 25 kg, karmienie piersią tylko do 2. miesiąca życia, słodczyce i potrawy dosalane już w 1. r.ż. Od 2. r.ż. chłopiec posiłki spożywał nieregularnie, obecnie często nie zjada śniadań, nie lubi wody, pragnienie gasi słodzonymi napojami, zgłasza niechęć do aktywności fizycznej, na zajęciach WF-u często nie ćwiczy, nie podejmuje spontanicznej aktywności pozalekcyjnej. Jego hobby to granie w gry komputerowe, ewentualnie oglądanie TV – przed ekranem TV/komputera spędza do 5 godz./dobę. Ponadto w wywiadzie okresowe zaparcia (dieta uboga w błonnik). Czynniki ryzyka powikłań otyłości stwierdzone w badaniu przedmiotowym chłopca: otyłość znacznego stopnia (BMI > 99. centyla wg siatek OLA/OLAF) przy zachowanym prawidłowym tempie wzrastania, otyłość brzuszna (obwód talii > 90. centyla dla płci i wieku), która jest niezależnym czynnikiem ryzyka rozwoju powikłań otyłości; jasne rozstępy na skórze brzucha, które wynikają z szybkiego przyrostu masy ciała, a które należy różnicować z typowo czerwono-purpurowymi rozstępami w tej lokalizacji charakterystycznymi dla wtórnej otyłości w przebiegu hiperkortyzolemii (choroba/zespół Cushinga); *acanthosis nigricans*, którego obecność u pacjenta pediatrycznego cierpiącego na otyłość jest wskazaniem do przeprowadzenia badań w kierunku zaburzeń gospodarki węglowodanowej (czynnik ryzyka DM2, manifestacja skórna insulinooporności). U chłopca nadmierny przyrost masy ciała obserwowany jest od wczesnego dzieciństwa (bardzo często moment, w którym dziecko zaczyna uczęszczać do przedszkola – błędy dietetyczne, np. drugi obiad), a w rozwijającym się organizmie narażonym na dodatkowe

przeciążenia statyczne często obserwuje się nieprawidłowości w ukształtowaniu się narządu ruchu – u naszego pacjenta są to płaskostopie oraz koślawość stóp i kolan. Typowe dla chłopców chorujących na otyłość są również problemy z oceną zewnątrznych narządów płciowych – w zdecydowanej większości przypadków (również u naszego pacjenta) prącie jest prawidłowej wielkości, a oba jądra w mosznie, jednak częściowo schowane w fałdzie skórno-tłuszczowym podbrzusza. Wyniki badań dodatkowych pacjenta i ich interpretację przedstawia tabela 12.5.

Tabela 12.5. Wyniki badań dodatkowych przedstawionego pacjenta i ich możliwa interpretacja

Wyniki	Interpretacja	Zalecenia
Glukoza na czczo – 92 mg/dl	Prawidłowa glikemia na czczo	Zgodnie z zaleceniami PTD wskazany test OGTT
glikemia na czczo 89 mg/dl, glikemia w 120. min testu 142 mg/dl	Upośledzona tolerancja glukozy – stan przedcukrzycowy	Konsultacja w poradni diabetologicznej dla dzieci
Profil lipidowy: TG 160 mg/dl, TC 180 mg/dl, LDL 125 mg/dl, HDL 35 mg/dl	TG i HDL – spełniają kryteria ZM dla dzieci w wieku 10–16 lat, TC – wartość graniczna (zalecana wartość TC dla dzieci < 170 mg/dl), LDL – wartość graniczna (zalecana wartość LDL dla dzieci < 110 mg/dl)	Modyfikacja diety i stylu życia, redukcja lub stabilizacja masy ciała, kontrola lipidogramu po 1–3 miesiącach
ALT 45 U/l (norma do 26 U/l), AST w granicach normy	Podejrzanie NAFLD	USG jamy brzusznej
USG jamy brzusznej	Wzmoczona echogeniczność wątroby	Konsultacja w poradni hepatologicznej dla dzieci, ewentualnie wykluczenie innych przyczyn zaburzenia funkcji wątroby

ALT (alanine aminotransferase, alanine transaminase) – aminotransferaza alaninowa; AST (aspartate transaminase, aspartate aminotransferase) – aminotransferaza asparaginianowa; HDL (high-density lipoproteins) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (low-density lipoproteins) – lipoproteiny o niskiej gęstości; NAFLD (non-alcoholic fatty liver disease) – niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby; OGTT (oral glucose tolerance test) – doustny test obciążenia glukozą; PTD – Polskie Towarzystwo Diabetologiczne; TC (total cholesterol) – cholesterol całkowity; TG – trójglicerydy; USG – ultrasonografia; ZM – zespół metaboliczny

Na podstawie przeprowadzonej diagnostyki u chłopca można postawić następujące rozpoznania: otyłość znacznego stopnia (BMI > 99. centyla). Stan przednadcisnieniowy. Stan przedcukrzycowy (upośledzona tolerancja glukozy). Zespół metaboliczny. NAFLD. Wada postawy (koślawość kolan, płaskostopie).

Planowane postępowanie:

- regularna kontrola masy ciała w ramach wizyt w POZ (np. co miesiąc), wyznaczenie celu (BMI < 85. centyla) – redukcja masy ciała o 5–10% w ciągu roku bądź utrzymanie na stabilnym poziomie przez określony czas (co będzie wiązało się z poprawą wszystkich parametrów metabolicznych), obserwacja tempa wzrastania;

- na początku leczenia – dokładna analiza jadłospisu dziecka z oceną kaloryczności (dzienniczek żywieniowy) i odniesienie uzyskanych wyników do zalecanych norm zdrowego żywienia dla dzieci;
- zmniejszenie ilości spożywanych kalorii do ww. norm dla wieku, płci i aktywności fizycznej; zdecydowane ograniczenie produktów zawierających węglowodany proste (< 10% dobowego zapotrzebowania kalorycznego), szczególnie syropu glukozowo-fruktozowego (istotna rola w rozwoju NAFLD) i tłuszczów nasyconych (m.in. oleju palmowego);
- zmiany w stylu życia: zwiększenie aktywności fizycznej (docelowo min. 60 minut dziennie) – ćwiczenia z ograniczeniem obciążania stawów kk. dolnych (wskazana konsultacja ortopedy), ograniczenie czasu spędzanego przed telewizorem, komputerem, smartfonem do maks. 2 godzin dziennie, odpowiednia ilość snu;
- modyfikacja nieprawidłowych nawyków żywieniowych (regularność posiłków, pilnowanie śniadań, zmniejszenie liczby przekąsek, eliminacja słodkich napojów, jedzenia typu „fast food”);
- spożywanie w ciągu doby odpowiedniej ilości potraw zawierających błonnik (14 g błonnika/1000 kcal diety) – profilaktyka zaparc, poprawa lipidogramu;
- dbanie o prawidłowe nawadnianie organizmu (woda mineralna, gorzka herbata, inne napoje niezawierające cukrów prostych);
- niezbędnym wsparciem prowadzenia ww. leczenia jest regularna opieka dietetyka (wizyty co najmniej 1 raz w miesiącu) oraz konsultacja psychologiczna (terapia rodzinna, wsparcie motywacyjne).

Kontrolne wizyty w POZ (lekarz pediatra, pielęgniarka środowiskowa, co 1–3 miesiące) mają na celu monitorowanie masy ciała i wzrostu, ocenę realizacji wyznaczonych celów, weryfikację opieki dietetycznej i psychologicznej, monitorowanie powikłań otyłości. Chłopiec powinien również zostać skierowany do poradni specjalistycznych (diabetologiczna, hepatologiczna, ortopedyczna) celem konsultacji i dalszych zaleceń (w praktyce 1–3 wizyty w roku). Do rozważenia skierowanie na leczenie sanatoryjne dla dzieci z otyłością (po uzyskaniu wstępnej poprawy).

12.5. Podsumowanie

Na co zwrócić uwagę

- Edukację prozdrowotną powinno się rozpoczynać już na etapie planowania rodziny i kontynuować od chwili poczęcia przez cały okres ciąży – w tym momencie zaczynają kształtować się przyszłe preferencje żywieniowe dziecka. Pierwsze lata życia to okres najintensywniejszego rozwoju i wzrostu dziecka, który ma kluczowe znaczenie dla kształtowania prawidłowych nawyków żywieniowych. Zgodnie z programem „1000 pierwszych dni dla zdrowia” należy zwrócić uwagę m.in. na promowanie wyłącznego karmienia piersią do 6. miesiąca życia, sposób i kolejność rozszerzania diety niemowląt, odpowiednią podaż witaminy D czy ograniczenie soli i cukru w diecie dzieci (szczegóły dostępne na stronie www.1000dni.pl). Kontynuacją zasad zawartych w programie „1000

pierwszych dni życia” skierowanym do dzieci > 2. r.ż. jest opracowany wg zaleceń ekspertów system profilaktyki otyłości w wieku rozwojowym, w którym intensywność interwencji prewencyjno-terapeutycznych uzależniona jest od aktualnego stanu odżywienia dziecka.

- Podstawowa opieka nad dzieckiem z czynnikami ryzyka rozwoju otyłości, nadwagą lub otyłością hiperalimentacyjną powinna być prowadzona przez pediatrę w ramach świadczenia POZ. Ważną rolę w zespole terapeutycznym może odegrać pielęgniarka środowiskowa. Częstość wizyt powinna być indywidualnie dopasowana do stanu pacjenta, a efektywność terapii jest m.in. uzależniona od ścisłej współpracy z dietetykiem i psychologiem.
- Należy podkreślić znaczenie długoterminowych zmian zachowań, stopniowo wprowadzanych modyfikacjach stylu życia, bowiem ścisłe, krótkoterminowe diety zwykle wiążą się z przemijającym efektem terapeutycznym. Interwencje wspomagające redukcję masy ciała są skuteczniejsze, gdy są wdrażane w sposób wspierający, akceptowany przez rodzinę dziecka – jest to terapia rodzinna!
- W leczeniu otyłości w wieku rozwojowym nie stosuje się leków wpływających na regulację apetytu lub zmniejszone wchłanianie jelitowe pokarmów. Leczenie bariatryczne także nie jest stosowane u dzieci (z wyjątkiem ciężkiej otyłości z towarzyszącymi powikłaniami u nastolatków po ukończeniu procesu wzrastania; leczenie to prowadzą ośrodki w Katowicach i w Warszawie). Należy natomiast wprowadzać i monitorować leczenie wtórnych powikłań otyłości (m.in. metformina, leki przeciwnadciśnieniowe, leki wpływające na metabolizm wątroby, statyny w określonych przypadkach, leki hormonalne).

Piśmiennictwo

1. Expert Panel on Integrated Guidelines for Cardiovascular Health and Risk Reduction in Children and Adolescents, National Heart, Lung, and Blood Institute. Expert panel on integrated guidelines for cardiovascular health and risk reduction in children and adolescents: summary report. *Pediatrics*. 2011;128(Suppl 5):S213–56.
2. de Ferranti SD, Steinberger J, Ameduri R, et al. Cardiovascular risk reduction in high-risk pediatric patients: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(13):e603–34.
3. Głowińska-Olszewska B, Skowrońska B, Niechciał E. Następstwa metaboliczne otyłości u dzieci. W: Pyrżak B, Walczak M (red.). *Endokrynologia wieku rozwojowego*. Warszawa: PZWL; 2018.
4. Lewiński A, Stawerska R, Stasiak M, et al. Wytyczne dla POZ. Współdziałanie lekarza POZ i endokrynologa w zakresie diagnostyki i leczenia endokrynopatii u dzieci. *Lekarz POZ*. 2019;5(3–4):195–244.
5. Litwin M, Kułaga Z, Grajda A, et al. Rozkłady wartości ciśnienia krwi w populacji referencyjnej dzieci i młodzieży w wieku szkolnym. *Stand Med*. 2010;7:853–64.
6. Litwin M, Kułaga Z, Różdżyńska A, et al. Siatki centylowe wysokości, masy ciała i wskaźnika masy ciała dzieci i młodzieży w Polsce – wyniki badania OLAF. *Stand Med*. 2010;7:690–700.
7. Myśliwiec M, Walczak M, Małecka-Tendera E, et al. Postępowanie w rodzinnej hipercholesterolemii u dzieci i młodzieży. *Stanowisko Forum Ekspertów Lipidowych*. *Kardiol Pol*. 2013;71(10):1099–105.

8. Olszanecka-Glinianowicz M, Godycki-Ćwirko M, Lukas W, et al. Zasady postępowania w nadwadze i otyłości w praktyce lekarza rodzinnego. Wytyczne Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce, Polskiego Towarzystwa Medycyny Rodzinnej oraz Polskiego Towarzystwa Badań nad Otyłością. *Lekarz Rodz.* 2017;3(wyd. specj.):1–56.
9. Skelton JA. Management of childhood obesity in the primary care setting. *UpToDate* 2020, www.uptodate.com.
10. Skowrońska B, Gertig-Kolasa A, Krzyśko-Pieczka I, et al. Wtórne zaburzenia hormonalne w otyłości u dzieci i młodzieży. W: Pyrzak B, Walczak M (red.). *Endokrynologia wieku rozwojowego*. Warszawa: PZWL; 2018.
11. The ECOG free obesity ebook, <https://ebook.ecog-obesity.eu/content/>.
12. Zachurzok A, Małecka-Tendera E. Nadwaga i otyłość. W: Szajewska H, Horvath A (red.). *Żywnienie i leczenie żywieniowe dzieci i młodzieży*. Kraków: Medycyna Praktyczna; 2017.
13. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2020. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Diabetologicznego. *Diabetol Prakt.* 2020;6(1):1–114.



PACJENTKA CHORUJĄCA NA OTYŁOŚĆ U PSYCHIATRY

prof. dr hab. n. med. Filip Rybakowski

Klinika Psychiatrii Dorosłych,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

13.1. Opis przypadku	167
13.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze	168
13.2.1. Ewolucja i mózgowy układ nagrody	168
13.2.2. Niehomeostatyczne mechanizmy regulacji łaknienia	168
13.2.3. Zaburzenia psychiczne u osób chorujących na otyłość	169
13.2.4. Otyłość u pacjentów psychiatrycznych	170

13. Pacjentka chorująca na otyłość u psychiatry

13.1. Opis przypadku

Do poradni zgłosiła się 24-letnia kobieta leczona od około 6 miesięcy z powodu obniżonego nastroju, braku chęci do działania, zaburzeń snu, trudności w koncentracji oraz pesymistycznych myśli z okresowymi tendencjami rezygnacyjnymi. Obecny epizod choroby rozpoczął się kilka tygodni po rozstaniu z partnerem, z którym była w związku przez 2 lata. Pacjentka nie była zdolna, aby chodzić do pracy, zrezygnowała ze wszystkich spotkań towarzyskich.

Dotychczasowe leczenie

Mirtazapina 45 mg/dobę, klonazepam doraźnie 0,5 mg przyniosły częściową poprawę nastroju, snu, ustąpienie myśli rezygnacyjnych, pacjentka nadal nie była zdolna do podjęcia pracy i utrzymywania kontaktów towarzyskich. W trakcie leczenia pojawił się objaw uboczny w postaci zwiększonego łaknienia. Pacjentka podaje, że w sytuacjach nasilonego napięcia zaczęła „zajadać stres”, a niekiedy zdarzały się sytuacje utraty kontroli nad jedzeniem. BMI pacjentki zwiększył się z 27 do 30 kg/m². W wieku 16 lat pacjentka zgłosiła się do psychiatry dzieci i młodzieży z powodu bulimii – wówczas leczona fluoksetyną w dawce 60 mg/dobę. Objawy ustąpiły po mniej więcej 10 miesiącach. W wieku 22 lat, gdy nie zaliczyła sesji po III roku studiów, miała epizod objawów depresyjnych o mniejszym nasileniu, który ustąpił samoistnie dzięki wsparciu partnera. Pacjentka podaje, że wówczas przez kilka miesięcy częściej używała napojów alkoholowych.

Wywiad rodzinny

W wywiadzie rodzinnym u ojca uzależnienie od alkoholu.

Rozpoznanie i leczenie

U pacjentki postawiono rozpoznanie epizodu depresji w przebiegu zaburzeń depresyjnych nawracających oraz zespołu napadowego objadania. Zmieniono leczenie przeciwdepresyjne na fluoksetynę w dawce 60 mg/dobę, dodatkowo ze względu na utrzymywanie się napadów objadania włączono topiramát w dawce 100 mg/dobę. Pacjentka rozpoczęła również terapię poznawczo-behawioralną. Po kilku miesiącach zaobserwowano dalszą poprawę nastroju, ustąpienie napadów objadania. W wyniku leczenia farmakologicznego i włączenia regularnej aktywności fizycznej BMI pacjentki zmniejszyło się do 26 kg/m². Pacjentka wróciła do pracy i wznowiła życie towarzyskie.

Podsumowanie: dokładnie zebrany wywiad wskazuje na występowanie u pacjentki predyspozycji do zaburzeń depresyjnych, a także zaburzeń ze spektrum

uzależnień. Rozpoczęcie leczenia ostatniego epizodu depresji za pomocą leku, którego jednym z objawów ubocznych jest zwiększenie łaknienia, prawdopodobnie spowodowało ujawnienie się predyspozycji do napadowego objadania. Lek przeciwdepresyjny zmieniono na fluoksetynę, uwzględniając jej uprzednią skuteczność wobec objawów bulimicznych, a następnie, ze względu na częściową poprawę, uzupełniono terapię poprzez włączenie topiramatu.

13.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze

13.2.1. Ewolucja i mózgowy układ nagrody

Kilkadziesiąt lat temu James Neal zaproponował ewolucyjną koncepcję rozwoju otyłości; teorię tę określa się mianem hipotezy „zapobiegliwego genu”. Zgodnie z nią przez większą część swojej historii nasz prowadzący łowiecko-zbieracki tryb życia gatunek często dotykały okresy niedożywienia i głodu. Z tego względu w okresach dostępności produktów o dużej gęstości energetycznej ludzie spożywali je w nadmiarze i magazynowali energię w postaci tkanki tłuszczowej, aby zabezpieczyć się na przyszłość. Takie zachowania oczywiście nie mają obecnie uzasadnienia, ponieważ dostępność produktów spożywczych w krajach zachodnich przekracza możliwości konsumpcyjne. Jednak geny wydają się działać silniej niż racjonalna ocena sytuacji. Sekwencja DNA nie wpływa z pewnością bezpośrednio na nasze zachowanie, jednak determinuje tworzenie się połączeń neuronalnych w tzw. mózgowym układzie nagrody. Spożywanie produktów o wysokiej gęstości energetycznej powoduje jego aktywację, co związane jest z odczuwaniem przyjemności i zwiększeniem motywacji do poszukiwania wysokokalorycznych posiłków w przyszłości. A zatem stary mechanizm ewolucyjny, który miał zabezpieczyć nas przed okresami głodu, działa obecnie przeciwko nam, prowadząc do nadmiernego gromadzenia tkanki tłuszczowej i związanych z nim negatywnych następstw. Pomimo wiedzy o szkodliwości otyłości i nadwagi jemy obecnie więcej, niż potrzebujemy (niemal się nie poruszając), co wynika z niedopasowania algorytmów kierujących naszym zachowaniem do współczesnego środowiska. A zatem zgodnie z koncepcją Neala przyczyn otyłości powinniśmy poszukiwać przynajmniej częściowo w działaniu mózgu, który nie jest w stanie dostosować naszego zachowania do obecnych warunków życia.

13.2.2. Niehomeostatyczne mechanizmy regulacji łaknienia

System regulacji łaknienia dzieli się tradycyjnie na część homeostatyczną i niehomeostatyczną. Działanie tej pierwszej polega na sterowaniu przez podwzgórze przyjmowaniem posiłków i wydatkiem energetycznym w oparciu o sygnały dotyczące głodu i metabolicznego stanu organizmu pochodzące z układu pokarmowego i tkanki tłuszczowej. Natomiast mechanizmy niehomeostatyczne opierają się na działaniu wspomnianego układu nagrody, którego podstawowym składnikiem są dopaminergiczne neurony w prążkowiu. Mechanizmy te, nazywane niekiedy hedonistycznymi, są pobudzane poprzez zawartość w pożywieniu składników wysokoenergetycznych. Współczesne badania neuroobrazowe mózgu wskazują jednak na ścisłe powiązanie mechanizmów homeostatycznych i niehomeostatycz-

nych. Bodźce związane z jedzeniem powodują np. odmienny profil pobudzenia niektórych struktur OUN w stanach głodu i sytości. Eksperymenty wskazują, że w trakcie głodzenia bodźce związane z jedzeniem silnie pobudzają odpowiadające za procesy motywacyjne struktury brzuszego prążkowiec oraz układ limbiczny. Natomiast w stanie sytości bodźce związane z jedzeniem w mniejszym stopniu aktywują układ limbiczny, a silniejszemu pobudzeniu ulega kora przedczołowa związana z hamowaniem zachowań impulsywnych. Z kolei u osób chorujących na otyłość dochodzi pod wpływem bodźców związanych z jedzeniem do silniejszego pobudzenia struktur układu nagrody niż u osób o prawidłowej masie ciała. Wskazuje się, że w grupie cierpiących na otyłość bodźce związane z jedzeniem mogą powodować aktywację struktur związanych z motywacją do działania zbliżoną do obserwowanej u osób z uzależnieniem od substancji psychoaktywnych.

13.2.3. Zaburzenia psychiczne u osób chorujących na otyłość

Częstotliwość występowania zaburzeń lękowych i depresyjnych jest o około 1/4 wyższa w populacji osób chorujących na otyłość w porównaniu z osobami z prawidłową masą ciała lub nadwagą. Natomiast rzadziej w tej grupie chorych obserwuje się nadużywanie substancji psychoaktywnych, co może wynikać z oddziaływania obu rodzajów bodźców na te same struktury OUN. Wśród pacjentów chorujących na otyłość olbrzymią ($BMI > 40 \text{ kg/m}^2$) częstotliwość występowania zaburzeń psychicznych może wynosić do 80%. Może to być powiązane z cechami osobowościowymi często charakteryzującymi tę grupę, tj. zwiększoną impulsywnością, mniejszą zdolnością do samokontroli oraz obsesyjnością i perfekcjonizmem.

Zespół napadowego objadania

Wskazuje się, że sytuacje stresowe mogą przyczyniać się do rozwoju otyłości. Osoby chorujące na otyłość często próbują kontrolować przyjmowanie pokarmów, a w sytuacji stresu często tracą tę kontrolę i zjadają większe ilości jedzenia, niż początkowo planowały. Szacuje się, że u około 1/3 osób z nadmierną masą ciała występuje zespół napadowego objadania (ZNO), podczas gdy w populacji o prawidłowej masie ciała odsetek ten wynosi około 2%. ZNO definiowany jest jako często występujące epizody spożywania dużej ilości jedzenia w krótkim czasie, którym towarzyszy poczucie utraty kontroli. W obowiązującej obecnie klasyfikacji zaburzeń psychicznych Amerykańskiego Towarzystwa Psychiatrycznego ZNO stanowi jedno z zaburzeń odżywiania. Dla postawienia rozpoznania konieczne jest występowanie co najmniej jednego epizodu napadowego jedzenia w tygodniu przez okres co najmniej 3 miesięcy. W przeciwieństwie do jadłowstrętu psychicznego i bulimii ZNO występuje równie często u obu płci, a także rozpoczyna się w nieco późniejszym wieku – około 3. i 4. dekady życia. Odmiennie niż bulimii (żarłoczości psychicznej) epizodom nie towarzyszą zachowania kompensacyjne pod postacią prowokowania wymiotów, używania środków przeczyszczających czy intensywnej aktywności fizycznej. Ze względu na brak zachowań kompensacyjnych u osób z ZNO względnie szybko dochodzi do przyrostu masy ciała. Osoby chorujące na otyłość i ZNO cechuje wcześniejszy początek choroby, młodszy wiek rozpoczęcia redukcji masy ciała oraz współwystępowanie innych zaburzeń psychicznych.

- Podstawowym celem leczenia ZNO nie jest ograniczanie przyrostu masy ciała, ale stabilizacja nawyków żywieniowych – regularne przyjmowanie pokarmów.
- Większość oddziaływań terapeutycznych w ZNO ma swoje źródło w metodach opracowanych dla leczenia pacjentek z bulimią.
- Najlepiej przebadane są: terapia poznawczo-behawioralna (cognitive-behavioral therapy, CBT) oraz farmakoterapia za pomocą leków regulujących zachowania impulsywne. Aspekt poznawczy CBT w zespole napadowego objadania polega na zmianie negatywnych przekonań pacjenta dotyczących własnej osoby i nauki kontrolowania spożywania pokarmów. Oddziaływania behawioralne dotyczą ściślego monitorowania epizodów objadania – prowadzenia kalendarza, a także określenia czynników wyzwalających napady – i prób poszukiwania alternatywnych metod radzenia sobie w sytuacjach stresowych.
- Do leków o najlepiej potwierdzonej skuteczności zalicza się fluoksetynę (w dawce 60 mg/dobę) oraz inne leki z grupy selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (selective serotonin reuptake inhibitors, SSRI) stosowane w wysokich dawkach. Wśród leków o innym mechanizmie działania wymienia się topiramate (do 100 mg/dobę) oraz jedyny zarejestrowany przez FDA lek do leczenia ZNO – lisdeksamfetaminę.
- W przypadku tego ostatniego wskazuje się, że może on częściej powodować istotny spadek masy ciała, ale często nie jest skuteczny wobec objawów zaburzonego jedzenia. Pomimo dobrze udokumentowanej krótkoterminowej efektywności farmakoterapii wobec objawów ZNO niewiele wiadomo na temat długoterminowego (powyżej 6 miesięcy) bezpieczeństwa i skuteczności takiego postępowania.

W każdym przypadku otyłości należy przeprowadzić z pacjentem dokładny wywiad pod kątem występowania objawów ZNO, a w przypadku ich potwierdzenia – wdrożyć odpowiednie metody leczenia. Nie należy także zapominać, że otyłość może wystąpić u pacjentów nieprzejawiających napadowego objadania, ale leczonych z powodu innych zaburzeń psychicznych.

13.2.4. Otyłość u pacjentów psychiatrycznych

Rozpoznanie poważnych zaburzeń psychicznych (PZP) – schizofrenii, choroby afektywnej dwubiegunowej oraz depresji nawracającej – związane jest ze skróceniem oczekiwanej długości życia o 10–20 lat. Wbrew powszechnemu przekonaniu zjawisko to nie wynika wyłącznie z większego ryzyka śmierci samobójczej, ponieważ ponad połowa zgonów w populacji PZP jest spowodowana chorobami układu krążenia, głównie chorobą wieńcową. Do najważniejszych przyczyn choroby wieńcowej u pacjentów psychiatrycznych należy otyłość i zespół metaboliczny, które występują w tej grupie 2-krotnie częściej niż w populacji ogólnej. Etiologia otyłości u pacjentów psychiatrycznych jest podobna jak w przypadku osób bez zaburzeń psychicznych, choć wydaje się, że każdy z czynników ryzyka działa w tej grupie z większą siłą.

- U pacjentów z przewlekłymi objawami depresji oraz objawami negatywnymi schizofrenii występuje zmniejszenie aktywności ruchowej, zarówno związanej z czynnościami codziennymi, jak i z uczestnictwem w zajęciach rekreacyjno-sportowych.

- Takie osoby cechuje zmniejszona motywacja do poprawy swojego zdrowia somatycznego, a odsetek osób spełniających kryteria minimalnego zaangażowania w aktywność fizyczną (90 minut średnio intensywnego wysiłku tygodniowo) nie przekracza 10% i jest kilkakrotnie niższy niż w populacji ogólnej.
- Ze względu na zaburzenia funkcji poznawczych i niedobory finansowe pacjenci psychiatryczni spożywają więcej taniej, wysokoprzetworzonej żywności o dużej zawartości węglowodanów i tłuszczów nasyconych. Nierzadko spożywanie takich produktów ma charakter zachowań redukujących stres.
- Odrębnym czynnikiem ryzyka rozwoju otyłości u pacjentów psychiatrycznych jest stosowanie niektórych leków psychotropowych. W ciągu pierwszych 12 tygodni leczenia neuroleptyki, stosowane u dotychczas nieleczonych pacjentów ze schizofrenią, prowadzą do przyrostu masy ciała o 4–8 kg, a także do istotnego zwiększenia stężenia cholesterolu całkowitego i LDL.
- Dodatkowo pacjenci psychiatryczni mogą w mniejszym stopniu niż inni pacjenci współpracować w trakcie leczenia otyłości i powikłań metabolicznych, a niekiedy mają ograniczony dostęp do specjalistycznej opieki w tej dziedzinie.

Piśmiennictwo

1. Adam TC, Epel ES. Stress, eating and the reward system. *Physiol Behav.* 2007;91(4):449–58, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2007.04.011>.
2. Allen PJ, Batra P, Geiger BM, Wommack T, Gilhooly C, Pothos EN. Rationale and consequences of reclassifying obesity as an addictive disorder: neurobiology, food environment and social policy perspectives. *Physiol Behav.* 2012;107(1):126–37, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2012.05.005>.
3. Berthoud HR. Interactions between the “cognitive” and “metabolic” brain in the control of food intake. *Physiol Behav.* 2007;91(5):486–98, <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.12.016>.
4. Chakravarthy MV, Booth FW. Eating, exercise, and “thrifty” genotypes: connecting the dots toward an evolutionary understanding of modern chronic diseases. *J Appl Physiol* (1985). 2004;96(1):3–10, <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00757.2003>.
5. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, Danaei G, Lin JK, Paciorek ChJ, Singh GM, et al. National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet.* 2011;377(9765):557–67, [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)62037-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)62037-5).
6. Hardaway JA, Crowley NA, Bulik CM, Kash TL. Integrated circuits and molecular components for stress and feeding: implications for eating disorders. *Genes Brain Behav.* 2015;14(1):85–97, <https://doi.org/10.1111/gbb.12185>.
7. Hilbert A. Binge-eating disorder. *Psychiatr Clin North Am.* 2019;42(1):33–43, <https://doi.org/10.1016/j.psc.2018.10.011>.
8. Schreiber LRN, Odlaug BL, Grant JE. The overlap between binge eating disorder and substance use disorders: diagnosis and neurobiology. *J Behav Addict.* 2013;2(4):191–8, <https://doi.org/10.1556/JBA.2.2013.015>.
9. Swinburn BA, Sacks G, Hall KD, McPherson K, Finegood DT, Moodie ML, Gortmaker SL. The global obesity pandemic: shaped by global drivers and local environments. *Lancet.* 2011;378(9793):804–14, <https://doi.org/10.1016/S01406736>.



PACJENTKA CHORUJĄCA NA OTYŁOŚĆ U GASTROENTEROLOGA

prof. dr hab. n. med. Agnieszka Dobrowolska,
dr n. med. Agnieszka Zawada,
lek. Piotr Schulz, mgr Alina Baturó

Katedra i Klinika Gastroenterologii,
Dietetyki i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

14.1. Opis przypadku	173
14.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze	174
14.2.1. Wspólne czynniki ryzyka rozwoju chorób zapalnych jelit i otyłości	174
14.2.2. Diagnostyka IBD w otyłości	174
14.2.3. Wpływ otyłości na przebieg IBD	174
14.2.4. Leczenie IBD przy współwystępującej otyłości	176
14.2.5. Leczenie cukrzycy w IBD	177
14.2.6. Leki antyhiperglikemizujące w IBD	178
14.2.7. Leczenie otyłości w IBD	178
14.2.8. Leczenie dietetyczne przy IBD i otyłości	180
14.2.9. IBD, otyłość i mikrobiota jelitowa	180
14.3. IBD, otyłość i osteoporoza	182
14.4. Rozpoznanie i leczenie	183
14.5. Podsumowanie	184

14. Pacjentka chorująca na otyłość u gastroenterologa

14.1. Opis przypadku

Pacjentka, lat 36, z *colitis ulcerosa* (wrzodziejące zapalenie jelita grubego – ulcerative colitis, UC) rozpoznanym 12 lat wcześniej zgłosiła się do gastroenterologa celem okresowej wizyty kontrolnej. Od 4 lat pacjentka jest w trakcie remisji choroby. Zgłasza około 3 luźnych stolców na dobę, bez domieszki krwi. Ostatni rzut choroby wystąpił 4 lata temu. W trakcie hospitalizacji na oddziale gastroenterologii rozpoznano średniociężki rzut S2 wg klasyfikacji montrealskiej. Pacjentka otrzymała leczenie: antybiotykoterapię dożylną (metronidazol i cyprofloksacyna) i steroidoterapię ogólnoustrojową z następową redukcją dawki steroidu w warunkach ambulatoryjnych. Obecnie leczona jest mesalazyną 4 g przyjmowaną wieczorem. Pacjentka podaje, iż w ostatnich latach znacznie zwiększyła masę ciała, która obecnie wynosi 86 kg przy wzroście 164 cm; BMI 32 kg/m². Przyrost masy ciała rozpoczął się 8 lat temu. Wtedy pacjentka urodziła zdrowe dziecko. Po porodzie nie wróciła do masy ciała sprzed ciąży. Ponadto w wywiadzie: 2 lata temu zakażenie *Clostridium difficile* leczone metronidazolem. Nawrót zakażenia po mniej więcej 3 miesiącach. Zastosowano wówczas leczenie za pomocą przeszczepu stolca (fecal microbiota transplantation, FMT), po którym nie obserwowano nawrotów zakażenia. Obecnie pacjentka zgłasza okresowo bóle w śródbrzuszu, bez zwiększenia ilości wypróżnień. W standardowych badaniach laboratoryjnych, przeprowadzonych w zakładzie pracy 2 lata temu, obserwowano nieprawidłową glikemię na czczo – stężenie glukozy we krwi podwyższone do 114 mg/dl. W wykonanym OGTT glikemia z osocza krwi żyłnej po 2 godz. od obciążenia 75 g glukozy wynosiła 178 mg. W celu interpretacji testu pacjentka udała się na wizytę do poradni diabetologicznej. Zalecono preparat metforminy 1000 mg wieczorem. Pacjentka stosowała lek 3 dni, jednakże ze względu na nasilenie częstości wypróżnień odstawiła preparat. Ponieważ diabetolog poinformował ją, iż nie jest to jeszcze cukrzyca, a jedynie stan przedcukrzycowy, pacjentka uznała, że postara się obniżyć poziom glikemii poprzez zastosowanie diety. Udała się w tym celu na konsultację dietetyczną. Na podstawie uzyskanego planu żywieniowego pacjentka w ciągu 1 miesiąca zredukowała masę ciała o 2 kg, jednak ze względu na brak czasu zaniechała dalszego stosowania diety. Obecnie w wykonanych badaniach laboratoryjnych stwierdzono – w teście OGTT: glikemia na czczo 119 mg/dl, glikemia po 2 godz. od obciążenia 75 g glukozy 227 mg/dl, kreatynina 0,7 mg/dl, eGFR 94 ml/min/1,73 m², AST 31 U/l, ALT 58U/l, podwyższenie stężenia TG 225 mg/dl, LDL cholesterol 163 mg/dl.

14.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze

Częstość występowania nadwagi i otyłości u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit (infectious bowel diseases, IBD) wzrosła istotnie w ostatnich latach. Ocenia się, iż zbliża się ona do średniej w ogólnej populacji i wynosi około 20–30%. Jest to związane ze stosowaniem diety z dużą ilością tłuszczów nasyconych i małą ilością błonnika pokarmowego oraz leków, które mają niekorzystny wpływ na masę ciała (steroidy). Ponadto u podłoża obu chorób leżą podobne czynniki ryzyka.

14.2.1. Wspólne czynniki ryzyka rozwoju chorób zapalnych jelit i otyłości

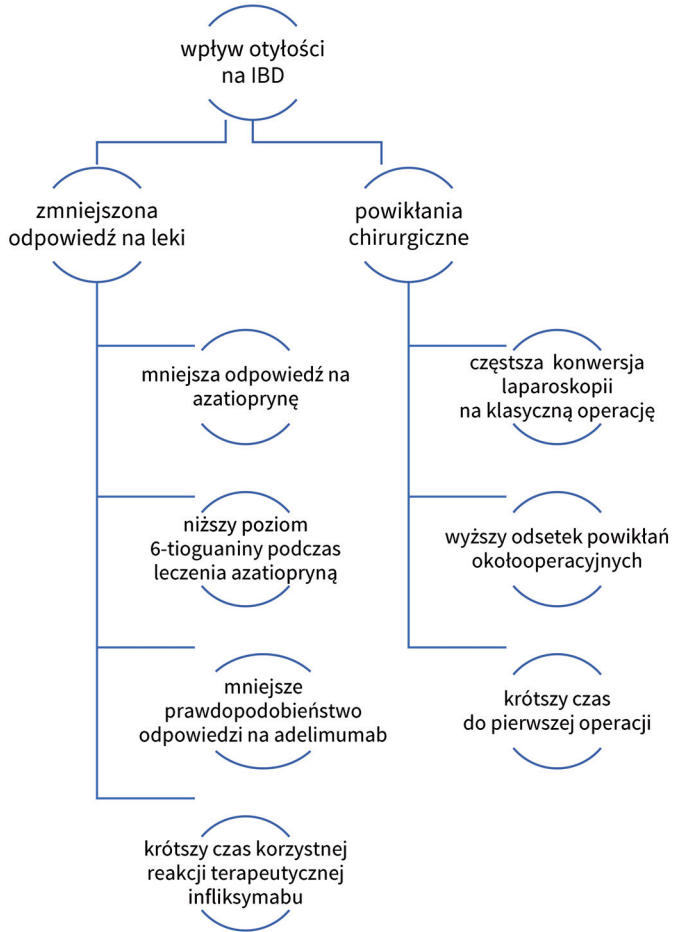
- Palenie tytoniu – dla zachorowalności na chorobę Crohna (CD) i otyłość – w UC palenie tytoniu ma działanie ochronne.
- Zmiany w mikrobiomie jelitowym.
- Zmiany diety związane z uprzemysłowionym trybem życia (zwiększone spożycie kwasu linolowego).
- Zwiększone spożycie tłuszczu.
- Zwiększone spożycie białka zwierzęcego.
- Zmniejszone spożycie błonnika pokarmowego.
- Zwiększony stosunek talii do bioder (WHR) – zwiększa trend w kierunku rozwoju CD, ale nie UC.

14.2.2. Diagnostyka IBD w otyłości

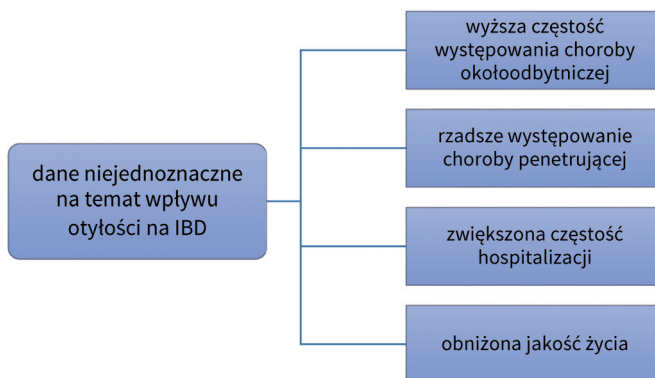
- Otyłość jest związana z występowaniem wyższych stężeń CRP, podwyższonego wskaźnika opadania erytrocytów i zwiększonego stężenia kalprotektyny w kale. Podwyższenie tych parametrów może być mylnie uznane za nasilenie choroby podstawowej.
- Przy współwystępowaniu otyłości trudniejsza jest diagnostyka obrazowa pacjentów z IBD. Jest to związane z mniej dokładnym obrazowaniem przekrojowym. W tomografii komputerowej gruba warstwa tkanki tłuszczowej może przyczyniać się do rozpraszania promieniowania, powodując słaby sygnał i zwiększanie współczynnika szumów, co skutkuje słabą jakością obrazu. Natomiast w badaniu MRI może dojść do zmniejszenia penetracji pola magnetycznego. Czynniki te mogą spowodować, iż pacjent chorujący na otyłość będzie narażony na większą dawkę promieniowania.

14.2.3. Wpływ otyłości na przebieg IBD

Występowanie otyłości nie pozostaje bez wpływu na przebieg IBD. U pacjentów chorujących na otyłość wykazano nie tylko gorsze efekty zabiegów chirurgicznych oraz więcej powikłań pooperacyjnych, ale także gorszą odpowiedź na leczenie biologiczne (ryciny 14.1. i 14.2.).



Rycina 14.1. Wpływ otyłości na IBD. Źródło: opracowania własne



Rycina 14.2. Wymagające dalszych badań dane na temat wpływu otyłości na IBD. Źródło: opracowania własne

14.2.4. Leczenie IBD przy współwystępującej otyłości

To, że występowanie otyłości ma wpływ na wchłanianie, wydalanie i farmakokinetykę różnych leków – także tych podawanych w IBD – jest faktem ogólnie znanym, choć nie do końca zbadanym. Równocześnie u osób z IBD i współistniejącą otyłością leki stosowane w jednej z tych chorób mogą oddziaływać na drugą jednostkę chorobową.

Pochodne 5-ASA

W literaturze dostępnych jest kilka badań dotyczących zastosowania pochodnych 5-ASA (5-aminosalicylic acid – kwas 5-aminosalicylowy, mesalazyna) w insulinooporności i otyłości. W przeprowadzonym przez Luck i wsp. badaniu u myszy przez 12–14 tygodni karmionych dietą wysokotłuszczową, do której dodano 5-ASA (1500 mg/kg/dobę), nie obserwowano istotnej różnicy w masie ciała, masie wisceralnej tkanki tłuszczowej (VFM) i wielkości adipocytów. W grupie leczonej 5-ASA zaobserwowano jednak zmniejszenie stopnia stłuszczenia wątroby. Wykazano także poprawę stężenia glukozy i insuliny na czczo oraz poprawę tolerancji glukozy. U myszy karmionych dietą wysokotłuszczową 5-ASA prawdopodobnie poprawia profil lipidowy poprzez jego podwójny wpływ na jelitowe PPAR- γ i PPAR- α (peroxisome proliferator-activated receptors – receptory aktywowane przez proliferatory peroksysomów). Stosowanie tych leków w IBD może mieć więc korzystny wpływ na współwystępujące zaburzenia metaboliczne.

Azatiopryna

W badaniach wykazano, iż u osób z BMI > 25 kg/m² istnieje większe prawdopodobieństwo zaostrzeń podczas inicjacji leczenia azatiopryną. Ponadto osoby chorujące na otyłość miały znacznie niższe poziomy 6-tioguaniny (6-TG) we krwi.

Metotreksat

Nie ma w literaturze zbyt wielu informacji odnośnie wpływu otyłości na skuteczność leczenia metotreksatem. Jednakże wiadomo, iż u pacjentów z IBD występowanie otyłości zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń aktywności aminotransferaz wątrobowych. Może to nawet prowadzić do konieczności przerwania podawania leku.

Leczenie biologiczne

Zobacz: tabela 14.1.

Glikokortykosteroidy

Stosowanie steroidoterapii u pacjentów z IBD wiąże się z przyrostem masy ciała. U pacjentów z IBD obciążonych otyłością, u których stan kliniczny na to pozwala, należy rozważyć leczenie steroidami miejscowymi. W badaniach wykazano, iż przyrost masy ciała u pacjentów przyjmujących budezonid raz na dobę w dawce 9 mg wynosił 1 kg w porównaniu do około 2 kg przyrostu masy ciała u osób otrzymujących prednizon w dawce 40 mg. Ponadto zaobserwowano także korzystny

Tabela 14.1. Zależność pomiędzy masą ciała i BMI a reakcją na leki biologiczne

	Adalimumab	Golimumab	Certolizumab	Inflixymab* (IFX)
BMI/ masa ciała	<ul style="list-style-type: none"> – BMI jest negatywnym predyktorem odpowiedzi na początku leczenia – Zwiększona utrata odpowiedzi na leczenie u osób z BMI > 30 kg/m² 	Brak różnic w utrzymaniu remisji w zależności od masy ciała	Brak interakcji między BMI a wskaźnikami reakcji i remisji w badaniu PRECISE-2	<ul style="list-style-type: none"> – W grupie osób nieleczonych wcześniej inflixymabem około 3 razy większa utrata odpowiedzi na leczenie występuje u pacjentów chorujących na otyłość i z chorobą Leśniowskiego-Crohna – Zmiana bezwzględnej masy ciała i BMI (wzrost lub spadek) korelują ze stratą odpowiedzi na IFX

* IFX to jedyny lek anty-TNF, którego dawkowanie jest zależne od całkowitej masy ciała

wpływ miejscowego stosowania budezonidu na nieprawidłową dystrybucję tkanki tłuszczowej w organizmie. U osób leczonych miejscowo cushingoidalny wygląd obserwowano 3 razy rzadziej niż u osób leczonych prednizolonem.

Leczenie operacyjne

- Wyższy odsetek infekcyjnych powikłań pooperacyjnych.
- Brak różnic w zależności od BMI w śmiertelności okołoperacyjnej u pacjentów z IBD.
- Otyłość jest czynnikiem ryzyka konwersji zabiegu z laparoskopowego na otwarty.
- Dłuższy czas operacji i większa utrata krwi u pacjentów z wyższym BMI.

Aktywność fizyczna

Pojedyncze randomizowane badania kliniczne wykazały, iż regularna aktywność fizyczna prowadzi do poprawy stanu zdrowia i jakości życia u pacjentów z nieswoistym zapaleniem jelit.

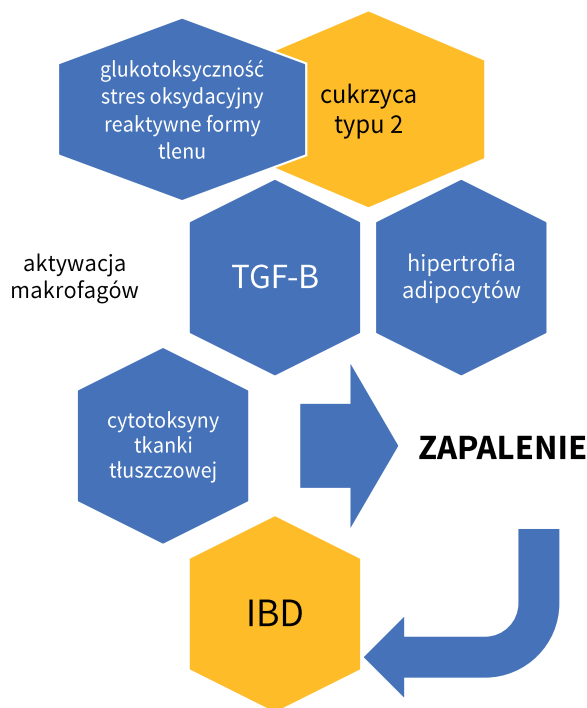
14.2.5. Leczenie cukrzycy w IBD

Istotnym zagrożeniem dla pacjentów z IBD może być rozwinięcie współistniejącej z otyłością DM2. Szczególnie narażeni są na to pacjenci z UC. W populacyjnym badaniu kohortowym przeprowadzonym w Danii stwierdzono zwiększone ryzyko rozwoju cukrzycy u pacjentów z IBD. W ciągu 736 072 osobolat obserwacji cukrzyca rozwinęła się u 3436 pacjentów z IBD w porównaniu do 2224 osób z grupy kontrolnej.

Współwystępowanie cukrzycy z IBD wiąże się z:

- wyższym wskaźnikiem infekcji,
- częstszym stosowaniem terapii immunomodulującej,
- częstszymi hospitalizacjami,
- wcześniejszym postępowaniem zabiegowym.

Patomechanizm zależności między IBD a cukrzycą przedstawia rycina 14.3.



Rycina 14.3. Zależność między cukrzycą typu 2, otyłością i IBD.
Źródło: opracowania własne

14.2.6. Leki antyhiperglikemizujące w IBD

W badaniach eksperymentalnych na zwierzętach wykazano, iż metformina zmniejsza wskaźniki aktywności choroby i hamuje utratę masy ciała w IBD. Metformina ma również korzystny wpływ na wyniki badań histologicznych okrężnicy i zmniejsza ilość mediatorów zapalnych. Leczenie metforminą hamuje także ekspresję interleukiny IL-17, p-STAT3 i p-mTOR, a zwiększa poziom ekspresji p-AMPK i Foxp3. Ponadto aktywacja AMPK przez metforminę wpływa hamująco na rozwój zapalenia okrężnicy. Jest to związane z tym, iż metformina promuje ekspresję ścisłych połączeń między komórkami nabłonka okrężnicy. Nie ma większych doniesień odnośnie stosowania nowych leków przeciwcukrzycowych w leczeniu zaburzeń gospodarki węglowodanowej u pacjentów z IBD. Lee i wsp. na podstawie przeprowadzonego badania stwierdzili jedynie, iż stosowanie SGLT-2 zmienia skład mikrobioty jelitowej (MJ). W badaniu wykazano, iż w grupie, w której stosowano dapagliflozynę, stosunek *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) był zmniejszony. Wyższe poziomy *Bacteroidetes* i zmniejszony stosunek F/B związane są z korzystnym, „szczupłym” fenotypem.

14.2.7. Leczenie otyłości w IBD

Obecnie na rynku pojawiło się wiele nowych leków stosowanych w leczeniu otyłości. Sprawa nie jest jednak taka prosta, gdy mamy ten lek zastosować u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit.

Czynniki ograniczające możliwość zastosowania preparatu naltreksonu/bupropionu w IBD

- Podwyższenie parametrów wątrobowych ALT/AST występujące w IBD może być przeciwwskazaniem do stosowania leku.
- Trzeba zwrócić uwagę na działanie hipoglikemizujące preparatu naltreksonu/bupropionu przy jednoczesnym stosowaniu leków przeciwcukrzycowych z powodu współistniejącej cukrzycy.
- Jednoczesne stosowanie innych produktów leczniczych, które tak jak naltrekson/bupropion mogą powodować obniżenie progu drgawkowego. Szczególne znaczenie ma tu podejmowane u chorych z IBD leczenie chinolonami i GKS.
- Najczęstsze działania niepożądane po zastosowaniu naltreksonu/bupropionu dotyczą układu pokarmowego: nudności (31%), zaparcia (8%), wymioty (9,9%).
- Rzadziej występujące objawy niepożądane, takie jak bóle w podbrzuszu, krew w stolcu, mogą być mylone z nasileniem choroby podstawowej.

Czynniki ograniczające możliwość zastosowania liraglutynu w IBD

Stosowanie liraglutynu u pacjentów z IBD budzi pewne kontrowersje ze względu na występujące po nim objawy niepożądane.

Rzadko występujące ciężkie powikłania

- Stany zapalne trzustki (zapalenie trzustki).
- Silne, uporczywe bóle brzucha (w okolicy żołądka), które mogą promieniować do pleców.

Bardzo często występujące powikłania (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 pacjentów)

- Nudności.
- Wymioty.
- Biegunka lub zaparcia – te objawy ustępują najczęściej po kilku dniach lub tygodniach.

W badaniach udowodniono także zwiększoną tendencję do złamań kości podczas leczenia eksenatydem, co także może mieć wpływ na stosowanie tej terapii u pacjentów z IBD i powikłaniami takimi jak osteoporoza.

Jednakże z drugiej strony istnieją doniesienia, iż analogi GLP-1 mogą mieć korzystny przeciwzapalny wpływ na jelito i wątrobę. Główne działanie przeciwzapalne tych leków związane jest z ich zdolnością do regulacji w dół fosforylacji NFκB i zmniejszenia ekspresji cytokin prozapalnych zaangażowanych w patofizjologię IBD. W próbkach pobranych od pacjentów z IBD z wyciętego obszaru zapalnego okrężnicy wykazano zmniejszoną ekspresję mRNA receptora GLP-1. Ponadto liraglutyd zmniejsza aktywność IBD w obrazie histopatologicznym preparatów pobranych z okrężnicy. GLP-1 ze względu na swoje multipotencjalne możliwości reguluje działanie limfocytów T natural killers (NK, naturalni zabójcy), zmniejsza infiltrację makrofagów i hamuje hiperproliferyzację limfocytów. Aktywacja receptora GLP-1 może modulować ekspresję genów zaangażowanych w odpowiedź immunologiczną i poprawiać funkcję śluzówki jelita.

14.2.8. Leczenie dietetyczne przy IBD i otyłości

Dieta pacjenta chorującego jednocześnie na otyłość i *colitis ulcerosa* powinna opierać się na 5 dobrze zbilansowanych posiłkach spożywanych o stałych porach (mając na uwadze epizod nieprawidłowych glikemii). Jednym z celów wdrażanej diety jest wsparcie homeostazy jelitowej. W doborze produktów należy kierować się zasadą całkowitego wykluczenia artykułów wysoko przetworzonych zawierających substancje konserwujące, zagęszczające, emulgatory i inne substancje dodatkowe. Do grupy wykluczonej z diety zalicza się też słodycze. W fazie remisji ważna jest podaż błonnika pokarmowego (szczególnie jego frakcji rozpuszczalnej), wpływającego na prawidłową pracę jelit i promującego taksony mikroorganizmów korzystne dla środowiska mikrobioty jelitowej. Dieta powinna uwzględniać również produkty mleczne fermentowane (np. kefir, jogurt). Ograniczeniu ulegają tłuszcze zwierzęce (zaplanowane posiłki powinny być oparte na mięsie chudym) na rzecz tłuszczów roślinnych spożywanych na surowo. W zaplanowanych posiłkach uwzględnia się również tzw. skrobię oporną wspierającą mikrobiotę jelitową, stanowiącą źródło krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych. Ważna jest codzienna podaż warzyw podawanych w postaci gotowanej i surowej (postać spożywanych warzyw uwarunkowana jest indywidualną tolerancją pacjenta). Pacjent powinien w ciągu doby wypijać około 1,5 litra płynów (z przewagą niegazowanej wody mineralnej).

14.2.9. IBD, otyłość i mikrobiota jelitowa

Fizjologiczną i główną rolą mikrobioty jelitowej człowieka jest pozyskiwanie energii z pożywienia. Szacuje się, że fermentacja mikrobiologiczna bierze udział w uzyskiwaniu około 10% dziennego zapotrzebowania kalorycznego. W typowej diecie MJ zapewnia dodatkowe czynniki wzrostu, promuje końcowe różnicowanie struktury i funkcji błony śluzowej, stymuluje zarówno wrodzony, jak i adaptacyjny układ odpornościowy oraz zapewnia odporność kolonizacyjną „na inwazję patogenów”. Dowiedziono, że geny związane z metabolizmem węglowodanów, lipidów i aminokwasów u chorych z otyłością determinują w pewnym stopniu zestaw biomarkerów MJ. W wielu badaniach udowodniano, że zaburzenia MJ są związane z wystąpieniem otyłości oraz innych składowych zespołu metabolicznego. Wykazano, że rodzina bakterii *Porphyromonas* związana jest z miażdżycą tętnic i cukrzycą. Jednym z czynników powiązanych z występowaniem otyłości jest translokacja bakterii. Wynika to z zastosowania nieprawidłowej diety, głównie wysokotłuszczowej, oraz utraty bakterii odpowiedzialnych za szczelność bariery jelitowej, tj. *Bifidobacterium*. Efektem tych zaburzeń jest wzrost endotoksemii oraz bakteriemii, co prowadzi do przewlekłego stanu zapalnego w jelicie (tabela 14.2.). Dowiedziono, że otyłość jest związana ze znacznym zmniejszeniem różnorodności mikrobioty jelit, w tym przede wszystkim niższym odsetkiem *Bacteroides* i wyższym *Actinobacteria* oraz zmniejszeniem ilości *Faecalibacterium prausnitzii* – „gatunku przeciwzapalnego”. Zmiany ilościowe tej bakterii wykazano również u chorych na IBD. Postuluje się tezę, że osoby z niską różnorodnością MJ, czyli osoby chorujące na otyłość, mogą być „nosicielami flory zapalnej” m.in. poprzez redukcję bakterii produkujących maślan czy bakterii o zwiększonym potencjale do radzenia sobie ze stresem oksydacyjnym (rycina 14.4.). We wszystkich typach IBD

Tabela 14.2. Zmiany poszczególnych taksonomów bakterii w UC, CD i otyłości

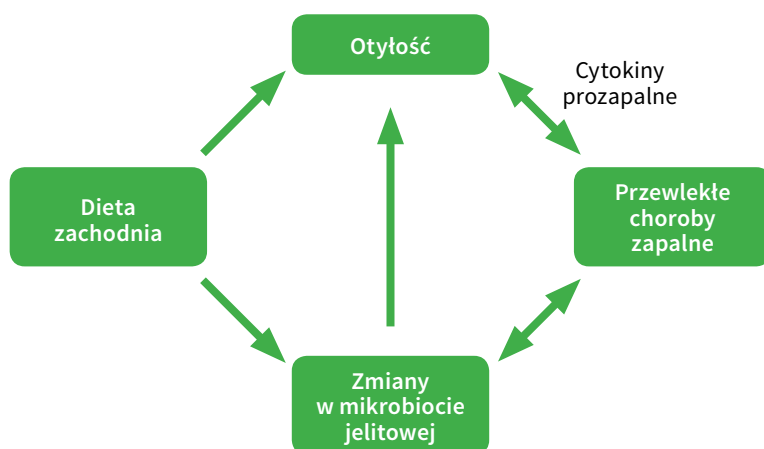
Gatunek bakterii	UC	CD	Otyłość
<i>Bacteroides</i>	+/-	-	-
<i>Faecalibacterium prausnitzii</i>	-	-	-
<i>Escherichia coli</i>	+	+	+
<i>Bifidobacteria</i>	+/-	+/-	-
<i>Firmicutes</i>	-	-	+

+ zwiększenie ilości

- zmniejszenie ilości

CD – choroba Crohna; UC (ulcerative colitis; *lac. colitis ulcerosa*) – wrzodziejące zapalenie jelita grubego

obserwuje się ogólny spadek ilości i różnorodności mikrobioty jelitowej, w tym *Bacteroides* i *F. prausnitzii*, co wiąże się z utratą ochronnych funkcji tych bakterii. Uważa się, że zmniejszenie liczebności *F. prausnitzii* zwiększa ryzyko zaostrzeń CD, a ogólny spadek różnorodności i ilości bakterii powoduje nieprawidłową odpowiedź immunologiczną oraz ułatwia kolonizację przez inwazyjne mikroorganizmy w IBD. *Fusobacterium varium*, których liczba zwiększa się w CD i UC, powoduje wzrost wydzielania TNF- α i IL-8 – cytokin zaangażowanych w stan zapalny w IBD. Przeszczep kału od otyłych gryzoni karmionych dietą wysokotłuszczową do myszy germ free spowodował nie tylko ogólnoustrojowe zmiany metaboliczne, ale także zmniejszenie liczby komórek Panetha, zakłócenia w produkcji białka przeciwdrobnoustrojowego oraz zmniejszenie liczby komórek kubkowych i wydzielania mucyny. Ponadto obserwowano wzrost przepuszczalności jelit i podatności na



Rycina 14.4. Mikrobiom a otyłość. Źródło: opracowania własne

zapalenie jelita grubego wywołane siarczanem dekstranu sodu. W innym badaniu przeszczepienie stolca od osób szczupłych do przewodu pokarmowego osób chorych na otyłość spowodowało poprawę wrażliwości na insulinę. Sugeruje to, że MJ odgrywa patogenną rolę w rozwoju otyłości i IBD, a nie jest tylko wynikiem procesu chorobowego (tabela 14.3).

Tabela 14.3. Rodzaj pokarmu a zaburzenia związane z przebiegiem IBD

Dieta wysokotłuszczowa i bogata w cukry	Tłuszcz z mleka	Dieta wysoko-błonnikowa	Alkohol	Maltrodekstryna
<ul style="list-style-type: none"> - Dysbioza błony śluzowej jelit - Nasilenie tworzenia ropni krypt jelit - Zmniejszenie produkcji maślanów - Rozrost populacji <i>E. coli</i> 	<ul style="list-style-type: none"> - Indukowanie odpowiedzi zapalnej zależnej od limfocytów Th1 - Wzrost przypadków zapalenia okrężnicy - Dysbioza jelit 	<ul style="list-style-type: none"> Ochrona przed ostrym zapaleniem okrężnicy 	<ul style="list-style-type: none"> Zmniejszenie produkcji maślanów 	<ul style="list-style-type: none"> - Sprzyjanie rozwojowi inwazyjnych szczepów <i>E. coli</i> - Zwiększenie adhezji <i>E. coli</i>

14.3. IBD, otyłość i osteoporoza

Powszechnie wiadomo, że wysokie wartości BMI są skorelowane z wysokimi wartościami gęstości mineralnej kości (bone mineral density, BMD), a zmniejszenie masy ciała wiąże się ze spadkiem BMD. Te zależności są obserwowane we wszystkich częściach szkieletu, niezależnie od wieku i płci. Rozpatrując natomiast wpływ jednostkowy tkanki tłuszczowej, a nie determinanty zwiększonej masy ciała, coraz więcej badań sugeruje negatywny wpływ tkanki tłuszczowej na masę kostną. Jedno z badań wskazuje na korzystną relację między masą tkanki tłuszczowej a BMD u kobiet prowadzących siedzący tryb życia. Natomiast inne wyniki są u osób ćwiczących. Dowiedziono, że ćwiczenia fizyczne, jednocześnie zmniejszając tkankę tłuszczową, powodują wzrost BMD, co sugeruje rozdział związku między BMI a BMD. Ponadto w licznych pracach podkreślone jest wspólne pochodzenie adipocytów i osteoblastów z mezenchymalnej komórki zrębu szpiku kostnego. Wiemy również, że endokryna i metaboliczna funkcja tkanki tłuszczowej ma wpływ na metabolizm kości. Aromataza jest enzymem obecnym w komórkach gonad i tkance tłuszczowej, który poprzez wpływ na metabolizm estrogenów hamuje resorpcję kości zależną od osteoklastów i stymuluje kościotworzenie. U kobiet w okresie postmenopauzalnym tkanka tłuszczowa przejmuje główną rolę w produkcji estrogenów, co sugeruje, że wysoka zawartość tkanki tłuszczowej u kobiet po menopauzie jest czynnikiem częściowo chroniącym przed osteoporozą. Jednakże niektóre badania dowodzą, iż wraz ze wzrostem masy ciała kobiet po menopauzie występował również spadek BMD. Potwierdzał to także wzrost liczby adipocytów i spadek osteoblastów w kośćcu tych kobiet. Leptyna poprzez szlaki w OUN, jak i działanie

obwodowe także wpływa na metabolizm kości. Działa on poprzez aktywację szlaków sygnałowych melanokortyny w OUN, co przyczynia się do resorpcji kości. Natomiast działanie obwodowe leptyny może nasilać różnicowanie się komórek macierzystych szpiku do osteoblastów i hamować różnicowanie do adipocytów, powodując nasilenie tworzenia kości. Wiemy również, że neuropeptyd Y (NPY), adiponektyna, rezysytyna i IL-6 są także zaangażowane w metabolizm kości, natomiast dokładne określenie ich roli wymaga dalszych badań. Natomiast u podłoża patogeny osteoporozy w IBD leżą mechanizmy specyficzne dla procesu zapalnego i te, które są konsekwencją choroby, tj. utrata całkowitej masy ciała i masy mięśniowej, zaburzenia wchłaniania składników odżywczych, minerałów i witamin, a także spadek wydolności fizycznej i aktywności fizycznej oraz różne stosowane przez pacjenta leki. Jak wspomniano, u podłoża choroby leży zwiększona aktywność limfocytów Th, które stymulują wytwarzanie cytokin, w tym RANK-L (ligand receptora RANK). Cytokiny te poprzez receptor RANK stymulują różnicowanie i aktywację osteoklastów, co w przewlekłym zapaleniu związanym z IBD widocznie wpływa na spadek BMD. Ponadto u osób z IBD zwykle odnotowywane jest zmniejszone spożycie pokarmów bogatych w wapń i witaminę D. Obserwowano, iż poziom witaminy D koreluje z niższą BMD u osób z IBD. W CD, która często obejmuje jelito cienkie, może także dojść do zaburzeń wchłaniania wapnia i witaminy D (również poprzez zaburzenia w obrocie solami żółciowymi, które mają wpływ na wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach). W ciężkich postaciach IBD dochodzi również do znacznego spadku masy ciała, co – jak wspomniano wyżej – jest również czynnikiem ryzyka rozwoju osteoporozy. Często stosowane w IBD GKS są także powszechnie zaangażowane w utratę masy kostnej poprzez hamowanie czynności osteoblastów promowanie aktywności osteoklastów oraz istotny wpływ na rozwój otyłości centralnej. Jedno z badań wykazało, że BMD u osób, które przyjęły więcej niż 2 g prednizonu podczas ostatniego roku, była o 15% niższa niż u osób nieprzyjmujących steroidów. Wykazano także, że ponad połowa osób z IBD, która doznała złamań w przeszłości, stosowała steroidy. Wzrost ryzyka osteoporozy o 75% występował u osób, które stosowały co najmniej 7,5 mg prednizonu dziennie co najmniej 90 dni w ciągu roku. Uważa się, że stosowanie GKS jest głównym czynnikiem osteoporozy u pacjentów z IBD. Biorąc pod uwagę powyższe, szczególną opieką należy objąć kobiety z rozpoznaniem IBD i otyłości. Należy więc z całą starannością dobierać terapię przeciwko IBD, uważając szczególnie na stosowanie GKS. Wszystkim osobom z IBD zaleca się suplementację wapnia i witaminy D w dawkach odpowiednio 1000–1200 mg/dobę oraz 600–800 IU/dobę. W momencie rozpoznania osteoporozy należy rozważyć terapię bisfosfonianami.

14.4. Rozpoznanie i leczenie

Pacjentce zalecono leczenie cukrzycy za pomocą stopniowo zwiększanych dawek metforminy. Jednocześnie pacjentkę poinstruowano, iż w ciągu pierwszego tygodnia leczenia mogą wystąpić objawy niepożądane pod postacią nasilenia częstości luźnych stolców. Jednakże objawy te u znacznej grupy pacjentów

ustępują po mniej więcej 7 dniach leczenia. Leczenie choroby podstawowej uzupełniono probiotykiem, suplementacją wapnia i witaminy D. W przypadku nasilenia objawów CU należy rozważyć włączenie budesonidu w formie MMX. Pacjentce, która otrzymała szczegółowe wskazówki od dietetyka, zalecono istotną redukcję masy ciała oraz regularną umiarkowaną aktywność fizyczną. Na tym etapie nie zdecydowano się włączyć farmakoterapii mającej na celu redukcję masy ciała. Jednakże jeżeli pacjentce nie uda się zredukować masy ciała o około 2–3 kg w czasie miesiąca terapii dietetycznej, należy rozważyć dołączenie analogu GLP-1. Zlecono kontrolę profilu lipidowego i hemoglobiny glikowanej po 3 miesiącach stosowania diety.

14.5. Podsumowanie

Na co zwrócić uwagę

- Częstość współwystępowania otyłości z IBD rośnie na przestrzeni ostatnich lat.
- Jednakowe środowiskowe czynniki ryzyka oraz zmiany zachodzące w mikrobiomie jelitowym sprzyjają współwystępowaniu tych schorzeń.
- Nagromadzona u osób chorujących na otyłość tkanka tłuszczowa stanowi istotne źródło adipokin prozapalnych, które mogą mieć istotny wpływ na rozwój chorób autoimmunologicznych.
- Zastosowanie 5-ASA może wpływać korzystnie zarówno na IBD, jak i współistniejące zaburzenia gospodarki węglowodanowej i poprawę profilu lipidowego u osób z współistniejącą otyłością.
- Redukcja nadmiernej masy ciała wskazana jest u pacjentów z IBD przed dołączeniem do leczenia azatiopryny i leków biologicznych.
- U pacjentów z IBD i współistniejącym profilem metabolicznym preferuje się stosowanie steroidów działających miejscowo, a nie ogólnoustrojowo.
- Stosowanie metforminy i innych leków przeciwcukrzycowych może u niektórych pacjentów z IBD przynieść wymierne korzyści.
- Szczególną uwagę należy zwrócić na pacjentów z IBD i otyłością pod kątem ryzyka rozwoju osteoporozy. Należy zalecić swoistą suplementację witaminy D i wapnia.

Piśmiennictwo

1. Abitbol V, Briot K, Roux C, et al. A double-blind placebo-controlled study of intravenous clodronate for prevention of steroid-induced bone loss in inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5(10):1184–9.
2. Agus A, Denizot J, Thévenot J, et al. Western diet induces a shift in microbiota composition enhancing susceptibility to adherent-invasive *E. coli* infection and intestinal inflammation. *Sci Rep.* 2016;6:19032.
3. Ananthakrishnan AN, Khalili H, Konijeti GG, et al. A prospective study of long-term intake of dietary fiber and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 2013;145(5):970–7.

4. Bajaj JS, Ridlon JM, Hylemon PB, et al. Linkage of gut microbiome with cognition in hepatic encephalopathy. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2012;302(1):G168–75.
5. Bang-Berthelsen CH, Holm TL, Pyke C, et al. GLP-1 induces barrier protective expression in brunner's glands and regulates colonic inflammation. *Inflamm Bowel Dis*. 2016;22(9):2078–97.
6. Bernstein CN, Bector S, Leslie WD. Lack of relationship of calcium and vitamin D intake to bone mineral density in premenopausal women with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2003;98(11):2468–73.
7. Bhalme M, Sharma A, Keld R, et al. Does weight-adjusted anti-tumour necrosis factor treatment favour obese patients with Crohn's disease? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2013;25(5):543–9.
8. Bilski J, Mazur-Bialy AI, Wierdak M, Brzozowski T. The impact of physical activity and nutrition on inflammatory bowel disease: the potential role of cross talk between adipose tissue and skeletal muscle. *J Physiol Pharmacol*. 2013;64(2):143–55.
9. Brignardello J, Morales P, Diaz E, Romero J, Brunser O, Gotteland M. Pilot study: alterations of intestinal microbiota in obese humans are not associated with colonic inflammation or disturbances of barrier function. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32(11–12):1307–14.
10. Bultman E, Haar C de, Liere-Baron A van, Verhoog H, West RL, Kuipers EJ, et al. Predictors of dose escalation of adalimumab in a prospective cohort of Crohn's disease patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2012;35(3):335–41.
11. Burisch J, Munkholm P. The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*. 2015;50(8):942–51.
12. Campieri M, Ferguson A, Doe W, Persson T, Nilsson LG. Oral budesonide is as effective as oral prednisolone in active Crohn's disease. The Global Budesonide Study Group. *Gut*. 1997;41(2):209–14.
13. Castro F, de Souza HSP. Dietary composition and effects in inflammatory bowel disease. *Nutrients*. 2019;11(6):1398.
14. Causey MW, Johnson EK, Miller S, Martin M, Maykel J, Steele SR. The impact of obesity on outcomes following major surgery for Crohn's disease: an American College of Surgeons National Surgical Quality Improvement Program assessment. *Dis Colon Rectum*. 2011;54(12):1488–95.
15. Chan SSM, Luben R, Olsen A, Tjonneland A, Kaaks R, Teucher B, et al. Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *Am J Gastroenterol*. 2013;108(4):575–82.
16. Chen JH, Lin X, Bu C, Zhang X. Role of advanced glycation end products in mobility and considerations in possible dietary and nutritional intervention strategies. *Nutr Metab (Lond)*. 2018;15:72.
17. Devkota S, Wang Y, Musch MW, et al. Dietary-fat-induced taurocholic acid promotes pathobiont expansion and colitis in Il10^{-/-} mice. *Nature*. 2012;487(7405):104–8.
18. Forsyth CB, Shaikh M, Bishehsari F, et al. Alcohol feeding in mice promotes colonic hyperpermeability and changes in colonic organoid stem cell fate. *Alcohol Clin Exp Res*. 2017;41(12):2100–13.
19. Frank DN, St. Amand AL, Feldman RA, et al. Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2007;104(34):13780–5.
20. Gao X, Jia R, Xie L, et al. Obesity in school-aged children and its correlation with gut *E. coli* and Bifidobacteria: a case-control study. *BMC Pediatr*. 2015;15:64.
21. Geerling BJ, Badart-Smook A, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Comprehensive nutritional status in recently diagnosed patients with inflammatory bowel disease compared with population controls. *Eur J Clin Nutr*. 2000;54(6):514–21.
22. Harper JW, Sinanan MN, Zisman TL. Increased body mass index is associated with earlier time to loss of response to infliximab in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(10):2118–24.

23. Harper JW, Zisman TL. Interaction of obesity and inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(35):7868–81.
24. Hass DJ, Brensinger CM, Lewis JD, Lichtenstein GR. The impact of increased body mass index on the clinical course of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2006;4(4):482–8.
25. Jantchou P, Morois S, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Carbonnel F. Animal protein intake and risk of inflammatory bowel disease: the E3N prospective study. *Am J Gastroenterol.* 2010;105(10):2195–201.
26. Jess T, Jensen BW, Andersson M, Villumsen M, Allin KH. Inflammatory bowel diseases increase risk of type 2 diabetes in a nationwide cohort study. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2020;18(4):881–888.e1.
27. Joossens M, Huys G, Cnockaert M, De Preter V, Verbeke K, Rutgeerts P, et al. Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut.* 2011;60(5):631–7.
28. Kang S, Denman SE, Morrison M, et al. Dysbiosis of fecal microbiota in Crohn's disease patients as revealed by a custom phylogenetic microarray. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(12):2034–42.
29. Khalili H, Ananthakrishnan AN, Konijeti GG, et al. Measures of obesity and risk of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis.* 2015;21(2):361–8.
30. Kim A. Dysbiosis: a review highlighting obesity and inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2015;49 Suppl 1:S20–4.
31. Klare P, Nigg J, Nold J, Haller B, et al. The impact of a ten-week physical exercise program on health-related quality of life in patients with inflammatory bowel disease: a prospective randomized controlled trial. *DIG.* 2015;91(3):239–47.
32. Krawitt EL, Beeken WL, Janney CD. Calcium absorption in Crohn's disease. *Gastroenterology.* 1976;71(2):251–4.
33. Kurata JH, Kantor-Fish S, Frankl H, Godby P, Vadheim CM. Crohn's disease among ethnic groups in a large health maintenance organization. *Gastroenterology.* 1992;102(6):1940–8.
34. Lee DM, Battson ML, Jarrell DK, et al. SGLT2 inhibition via dapagliflozin improves generalized vascular dysfunction and alters the gut microbiota in type 2 diabetic mice. *Cardiovasc Diabetol.* 2018;17(1):62.
35. Lee JC, Lee HY, Kim TK, et al. Obesogenic diet-induced gut barrier dysfunction and pathobiont expansion aggravate experimental colitis. *PLoS One.* 2017;12(11):e0187515.
36. Leslie WD, Miller N, Rogala L, Bernstein CN. Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(6):1451–9.
37. Levine A, Sigall Boneh R, Wine E. Evolving role of diet in the pathogenesis and treatment of inflammatory bowel diseases. *Gut.* 2018;67(9):1726–38.
38. Ley RE, Turnbaugh PJ, Klein S, Gordon JI. Human gut microbes associated with obesity. *Nature.* 2006;444(7122):1022–3.
39. Lopez-Siles M, Enrich-Capó N, Aldeguer X, et al. Alterations in the abundance and co-occurrence of *Akkermansia muciniphila* and *Faecalibacterium prausnitzii* in the colonic mucosa of inflammatory bowel disease subjects. *Front Cell Infect Microbiol.* 2018;8:281.
40. Lu B, Hiraki LT, Sparks JA, et al. Being overweight or obese and risk of developing rheumatoid arthritis among women: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis.* 2014;73(11):1914–22.
41. Luck H, Tsai S, Chung J, et al. Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents. *Cell Metab.* 2015;21(4):527–42.
42. Lynch L, Hogan AE, Duquette D, et al. iNKT cells induce FGF21 for thermogenesis and are required for maximal weight loss in GLP1 therapy. *Cell Metab.* 2016;24(3):510–9.

43. Machiels K, Joossens M, Sabino J, et al. A decrease of the butyrate-producing species *Roseburia hominis* and *Faecalibacterium prausnitzii* defines dysbiosis in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2014;63(8):1275–83.
44. Mahé E, Beauchet A, Bodemer C, et al. Psoriasis and obesity in French children: a case-control, multicentre study. *Br J Dermatol*. 2015;172(6):1593–600.
45. Maukonen J, Kolho KL, Paasela M, et al. Altered fecal microbiota in paediatric inflammatory bowel disease. *J Crohns Colitis*. 2015;9(12):1088–95.
46. Meijnikman AS, Gerdes VE, Nieuwdorp M, Herrema H. Evaluating causality of gut microbiota in obesity and diabetes in humans. *Endocr Rev*. 2018;39(2):133–53.
47. Mendall MA, Gunasekera AV, John BJ, Kumar D. Is obesity a risk factor for Crohn's disease? *Dig Dis Sci*. 2011;56(3):837–44.
48. Moran GW, Dubeau MF, Kaplan GG, Panaccione R, Ghosh S. The increasing weight of Crohn's disease subjects in clinical trials: a hypothesis-generating time-trend analysis. *Inflamm Bowel Dis*. 2013;19(13):2949–56.
49. Musso G, Gambino R, Cassader M. Obesity, diabetes, and gut microbiota: the hygiene hypothesis expanded? *Diabetes Care*. 2010;33(10):2277–84.
50. Ng SC, Benjamin JL, McCarthy NE, Hedin CRH, Koutsoumpas A, Plamondon S, et al. Relationship between human intestinal dendritic cells, gut microbiota, and disease activity in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2011;17(10):2027–37.
51. Nickerson KP, Chanin R, McDonald C. Deregulation of intestinal anti-microbial defense by the dietary additive, maltodextrin. *Gut Microbes*. 2015;6(1):78–83.
52. Nickerson KP, McDonald C. Crohn's disease-associated adherent-invasive *Escherichia coli* adhesion is enhanced by exposure to the ubiquitous dietary polysaccharide maltodextrin. *PLoS One*. 2012;7(12):e52132.
53. Papaioannou A, Morin S, Cheung AM, et al. 2010 clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada: summary. *CMAJ*. 2010;182(17):1864–73.
54. Parmentier-Decrucq E, Duhamel A, Ernst O, et al. Effects of infliximab therapy on abdominal fat and metabolic profile in patients with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2009;15(10):1476–84.
55. Petersen C, Round JL. Defining dysbiosis and its influence on host immunity and disease. *Cell Microbiol*. 2014;16(7):1024–33.
56. Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, et al. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(9):1483–90.
57. Poullis A, Foster R, Shetty A, et al. Bowel inflammation as measured by fecal calprotectin: a link between lifestyle factors and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004;13(2):279–84.
58. Qin J, Li R, Raes J, et al. A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*. 2010;464(7285):59–65.
59. Ramos GP, Papadakis KA. Mechanisms of disease: inflammatory bowel diseases. *Mayo Clin Proc*. 2019;94(1):155–65.
60. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis: 2001 update. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Rheum*. 2001;44(7):1496–503.
61. Rossi F, Punzo F, Umamo GR, et al. Role of cannabinoids in obesity. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2690.
62. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med*. 1998;339(5):292–9.
63. Sandborn WJ, Feagan BG, Marano C, et al. Subcutaneous golimumab maintains clinical response in patients with moderate-to-severe ulcerative colitis. *Gastroenterology*. 2014;146(1):96–109.e1.
64. Schetz M, De Jong A, Deane AM, et al. Obesity in the critically ill: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(6):757–69.

65. Schmajuk G, Miao Y, Yazdany J, et al. Identification of risk factors for elevated transaminases in methotrexate users through an electronic health record. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2014;66(8):1159–66.
66. Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, et al. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 2000;(232):43–7.
67. Schreiber S, Khaliq-Kareemi M, Lawrance IC, et al. Maintenance therapy with certolizumab pegol for Crohn's disease. *N Engl J Med*. 2007;357(3):239–50.
68. Sharpton SR, Yong GJM, Terrault NA, Lynch SV. Gut microbial metabolism and nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatol Commun*. 2018;3(1):29–43.
69. Shaw SY, Blanchard JF, Bernstein CN. Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol*. 2010;105(12):2687–92.
70. Silveira ALM, Ferreira AVM, de Oliveira MC, et al. Preventive rather than therapeutic treatment with high fiber diet attenuates clinical and inflammatory markers of acute and chronic DSS-induced colitis in mice. *Eur J Nutr*. 2017;56(1):179–91.
71. Silvennoinen J, Lamberg-Allardt C, Kärkkäinen M, et al. Dietary calcium intake and its relation to bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *J Intern Med*. 1996;240(5):285–92.
72. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemelä SE, et al. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut*. 1995;37(1):71–6.
73. Spagnuolo MI, Cicalese MP, Caiazzo MA, et al. Relationship between severe obesity and gut inflammation in children: what's next? *Ital J Pediatr*. 2010;36:66.
74. Szilagyi A. Relationship(s) between obesity and inflammatory bowel diseases: possible intertwined pathogenic mechanisms. *Clin J Gastroenterol*. 2020;13(2):139–52.
75. Takahashi K, Nishida A, Fujimoto T, et al. Reduced abundance of butyrate-producing bacteria species in the fecal microbial community in Crohn's disease. *Digestion*. 2016;93(1):59–65.
76. Targownik LE, Bernstein CN, Leslie WD. Inflammatory bowel disease and the risk of osteoporosis and fracture. *Maturitas*. 2013;76(4):315–9.
77. Targownik LE, Bernstein CN, Nugent Z, Leslie WD. Inflammatory bowel disease has a small effect on bone mineral density and risk for osteoporosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2013;11(3):278–85.
78. Vagianos K, Bector S, McConnell J, Bernstein CN. Nutrition assessment of patients with inflammatory bowel disease. *J Parenter Enteral Nutr*. 2007;31(4):311–9.
79. Verdam FJ, Fuentes S, de Jonge C, et al. Human intestinal microbiota composition is associated with local and systemic inflammation in obesity. *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21(12):E607–15.
80. Walters WA, Xu Z, Knight R. Meta-analyses of human gut microbes associated with obesity and IBD. *FEBS Lett*. 2014;588(22):4223–33.



PACJENT CHORUJĄCY NA OTYŁOŚĆ U ENDOKRYNOLOGA

prof. dr hab. n. med. Marek Ruchała,
prof. dr hab. n. med. Ewelina Szczepanek-Parulska
Katedra i Klinika Endokrynologii,
Przemiany Materii i Chorób Wewnętrznych,
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

W rozdziale:

15.1. Opis przypadku	191
15.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze	192
15.3. Podsumowanie	197

15. Pacjent chorujący na otyłość u endokrynologa

15.1. Opis przypadku

31-letni mężczyzna zgłosił się do endokrynologa z powodu uczucia osłabienia (nasilającego się zwłaszcza po obfitych posiłkach), obniżenia nastroju, pogorszenia tolerancji wysiłku i wzrostu masy ciała (10 kg w ciągu ostatnich 6 miesięcy). Planuje w przyszłości zostać ojcem.

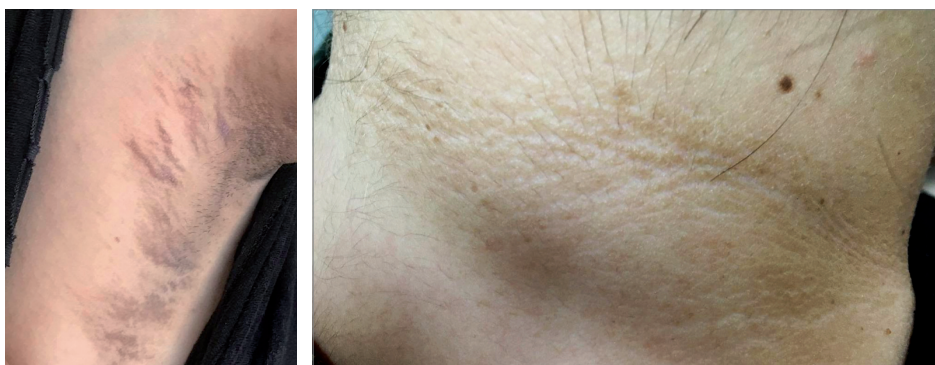
Wywiad rodzinny

Ojciec – ostry zespół wieńcowy w wieku 61 lat, matka – nadciśnienie tętnicze, stan po tyreoidektomii z powodu wola wieloguzkowego. Wywiad osobniczy nieobciążony. Pacjent do tej pory nie chorował, nie przyjmował leków na stałe.

Badanie przedmiotowe

W badaniu przedmiotowym zwraca uwagę otyłość (BMI 37 kg/m²), zmiany na skórze o charakterze rogowacenia ciemnego (rycina 15.1.), blade rozstępy na skórze brzucha, bez cech zaników mięśniowych i sylwetki cushingoidalnej.

RR 149/85 mmHg, HR miarowa 76/min. USG tarczycy: objętość gruczołu 32 ml. Obustronne liczne drobne zmiany ogniskowe izoechogeniczne i lito-płynowe, największe w płacie prawym: lito-płynowe 5 × 4 × 7 mm. USG jamy brzusznej: cechy stłuszczenia wątroby. Na podstawie zgłaszanych dolegliwości wykonano szereg badań laboratoryjnych, których wyniki prezentuje tabela 15.1.



Rycina 15.1. Cechy rogowacenia ciemnego w okolicy pach (po lewej) i karku (po prawej) będące jednym z klinicznych wykładników insulinooporności

Tabela 15.1. Wyniki oznaczeń laboratoryjnych u prezentowanego pacjenta

Parametr [jednostka]	Wynik	Wartości referencyjne
TSH [μ IU/ml]	6,5	0,27–4,2
FT3 [pmol/l]	5,9	3,9–6,7
FT4 [pmol/l]	13,2	11,5–21,0
anty-TPO [IU/ml]	poniżej 9	poniżej 34
Sód [mmol/l]	141	135–145
Potas [mmol/l]	4,81	3,5–5,1
ALT [U/l]	59	10–41
AST [U/l]	35	10–37
Kreatynina [mg/dl] / eGFR [ml/min/1,73 m ²]	1,02 powyżej 60	0,7–1,2 powyżej 60
TC [mg/dl]	172	130–200
LDL [mg/dl]	98	poniżej 115
HDL [mg/dl]	40	powyżej 35
TG [mg/dl]	170	65–150
Testosteron całkowity [nmol/l]	8,4	(9,9–27,8)
FSH [mIU/ml]	2,6	1,5–12,4
LH [mIU/ml]	5,8	1,7–8,6
SHBG [nmol/l]	32,6	14,5–48,4
FTI [%]	25,74	33,8–106
Glukoza (na czczo) [mg/dl]	110	60–99
Glukoza (po 2 godz. OGTT) [mg/dl]	89	< 140
Glukoza (po 5 godz. w przedłużonym OGTT) [mg/dl]	59	
Insulina (na czczo) [μ U/ml]	32	3–17
Witamina 25(OH)D [ng/ml]	11	30–80

ALT (alanine aminotransferase, alanine transaminase) – aminotransferaza alaninowa; anty-TPO (anti-thyroid peroxidase antibodies) – przeciwciała przeciwko tyreoperoksydazie; AST (aspartate transaminase, aspartate aminotransferase) – aminotransferaza asparaginianowa; eGFR (estimated glomerular filtration rate) – szacowany wskaźnik przesączania kłębuszkowego; FSH (follicle-stimulating hormone) – hormon folikulotropowy (folikulotropina); FT3 (free triiodothyronine) – wolna trijodotyronina; FT4 (free thyroxine) – wolna tyroksyna; FTI (free testosterone index) – wskaźnik wolnego testosteronu; HDL (high-density lipoproteins) – lipoproteiny o wysokiej gęstości; LDL (low-density lipoproteins) – lipoproteiny o niskiej gęstości; LH (luteinizing hormone) – hormon luteinizujący (lutropina); OGTT (oral glucose tolerance test) – doustny test obciążenia glukozą; SHBG (sex hormone binding globulin) – globulina wiążąca hormony płciowe; TC (total cholesterol) – cholesterol całkowity; TG – triglicerydy; TSH (thyroid-stimulating hormone) – hormon tyreotropowy (tyreotropina)

15.2. Postępowanie diagnostyczno-lecznicze

Czy u pacjenta należy wdrożyć leczenie metforminą?

Obliczony na podstawie podanych wartości glikemii i insuliny na czczo wskaźnik HOMA wynosi 8,69. Jeśli przyjąć punkt odcięcia na poziomie 2 dla rozpoznania insulinooporności, jest on znamienne przekroczony. Zgodnie w najnowszych

wytycznymi PTD u pacjentów ze stanem przedcukrzycowym zalecany stopień redukcji masy ciała powinien wynosić co najmniej 7%, należy też zwiększyć aktywność fizyczną (przynajmniej 150 minut tygodniowo). U pacjentów z nieprawidłową glikemią na czczo trzeba rozważyć prewencję farmakologiczną cukrzycy w postaci stosowania metforminy.

Jako że u pacjenta dominują hiperglikemia na czczo oraz stłuszczenie wątroby, preferowaną formą terapii będzie wdrożenie preparatu metforminy o przedłużonym działaniu, z docelową dawką 2 g/dobę. Czynność nerek jest prawidłowa, a wartości prób wątrobowych (po wykluczeniu innych patologii wątroby, takich jak zapalenie na tle wirusowym) są podwyższone, ale nie przekraczają 3-krotnie górnej granicy normy, zatem możliwe jest wdrożenie metforminy pod warunkiem ścisłego monitorowania pacjenta.

Czy u pacjenta na obecnym etapie należy wdrożyć farmakoterapię otyłości?

Jako leczenie wspomagające, zwłaszcza w przypadku niepowodzenia w redukcji masy ciała, pomimo wdrożenia odpowiednich zmian stylu życia, aktywności fizycznej i leczenia metforminą, należy rozważyć włączenie preparatu skojarzonego naltrekson/bupropion lub agonisty receptora GLP-1.

Czy pacjent powinien suplementować witaminę D3?

Zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi dotyczącymi suplementacji witaminy D3 w Polsce u pacjenta należy wdrożyć leczenie w dawce 1600–4000 IU/dobę przez cały rok. Dawkę należy modyfikować w zależności od stopnia nasilenia otyłości. Istnieje możliwość oznaczenia kontrolnego 25(OH)D i dopasowania odpowiedniej dawki suplementacyjnej do aktualnego zapotrzebowania, z docelowym stężeniem 30–50 ng/ml (75–125 nmol/l).

Czy u pacjenta należy wdrożyć terapię L-tyroksyną?

Na podstawie aktualnych rekomendacji każdy pacjent chorujący na otyłość powinien mieć wykonaną biochemiczną ocenę czynności tarczycy. W pierwszej kolejności należy oznaczyć TSH. Warto zaznaczyć, iż dla osób cierpiących na otyłość obowiązują te same wartości referencyjne co w populacji ogólnej. W przypadku podwyższonych wartości diagnostykę winno się rozszerzyć o badanie stężenia FT4 i przeciwciał przeciwko tyreoperoksydazie (anty-TPO). Nie rekomenduje się rutynowego oznaczania FT3 i przeciwciał przeciwko tyreoglobulinie (anty-Tg).

Według najnowszych danych u pacjentów chorujących na otyłość subkliniczna niedoczynność tarczycy (podwyższone wartości TSH, zwykle $< 10 \mu\text{IU/ml}$, którym towarzyszą prawidłowe lub mieszczące się w dolnej granicy normy stężenia FT4 i FT3) występuje u 14,6%, podczas gdy jawna klinicznie postać choroby (podwyższone stężenie TSH, najczęściej $> 10 \mu\text{IU/ml}$, któremu towarzyszą obniżone wartości wolnych hormonów tarczycy – FT4 i FT3) – u kolejnych 14,0%. Pomimo iż większość osób chorujących na otyłość jest w klinicznej i biochemicznej eutyreozie, w przebiegu otyłości często obserwuje się charakterystyczną konstelację hormonalną, a mianowicie:

- nieznacznie zwiększone stężenie TSH (zwykle $< 10 \mu\text{IU/ml}$),

- prawidłowe wartości stężenia wolnych hormonów tarczycy, przy czym FT4 może mieścić się w pobliżu dolnych granic normy, a FT3 – w pobliżu górnej granicy wartości referencyjnych.

Jeśli obserwowanej konstelacji hormonalnej nie towarzyszy dodatkowo miano przeciwciał przeciwciarczycowych, zjawisko to określa się mianem izolowanej hipertyreotropinemii. Należy podkreślić, iż nie jest ono związane z patologią tarczycy, ale stanowi efekt fizjologicznej adaptacji ustroju do zwiększonego zapotrzebowania na hormony tarczycy. Izolowana hipertyreotropinemia jest wyrazem pobudzenia osi podwzgórze–przysadka–tarczyca, oporności ośrodkowej na hormony tarczycy, której towarzyszy nasilenie aktywności dejodynaz przekształcających T4 do T3 na obwodzie. Obserwowane zjawiska są konsekwencją podwyższonego stężenia insuliny, leptyny i przewlekłego stanu zapalnego towarzyszącego otyłości. Jest to prawdopodobnie mechanizm adaptacyjny mający na celu zwiększenie spoczynkowego wydatku energetycznego. Z drugiej strony zwiększona objętość osocza oraz zużycie T4 na obwodzie skutkuje obniżeniem stężenia FT4, często jeszcze w obrębie wartości referencyjnych. Należy uznać, iż w tej sytuacji wzrost TSH nie jest przyczyną wzrostu masy ciała, a raczej jego konsekwencją.

Jedną z konsekwencji niedoczynności tarczycy jest wzrost procentowego udziału tkanki tłuszczowej w organizmie, zmniejszenie spoczynkowego wydatku energetycznego, a także akumulacja glikozaminoglikanów, przez co dochodzi do retencji płynów. Jednak choć dysfunkcja tarczycy nie sprzyja podejmowanym przez chorego próbom redukcji masy ciała, rzadko jest ona wyłączną przyczyną ciężkiej otyłości, a przywrócenie eutyreozy zazwyczaj wiąże się z niewielką redukcją masy ciała (do 10%), zaś analiza składu ciała wykazuje, iż spadek masy ciała to przede wszystkim efekt zmniejszenia zawartości wody w ustroju.

Obserwuje się dodatnią zależność stężenia TSH od stopnia otyłości (BMI). Zatem należy uznać, iż autoimmunizacja tarczycowa nie jest kluczową przyczyną podwyższonych wartości TSH w przebiegu otyłości. Pacjenci z subkliniczną niedoczynnością tarczycy i podwyższonym stężeniem anty-TPO mają znacząco wyższe ryzyko progresji w kierunku jawnej postaci choroby niż osoby bez cech autoimmunizacji tarczycowej.

Nie należy jednak zapominać, że nieleczona niedoczynność tarczycy towarzysząca otyłości podnosi znacząco ryzyko rozwoju zespołu metabolicznego, cukrzycy i dyslipidemii oraz zwiększa zagrożenie wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych. Dlatego w sposób jednoznaczny zaleca się wdrożenie terapii L-tyroksyną w stwierdzonej jawnej klinicznie niedoczynności tarczycy oraz w przypadku stężenia TSH > 10 μ IU/ml. Dodanie preparatu T3 należy rozważyć jedynie u chorych z podejrzeniem zaburzeń konwersji T4 do T3. W celu redukcji masy ciała nie rekomenduje się natomiast stosowania L-tyroksyny u pacjentów z chorobą otyłościową pozostających w eutyreozie lub z izolowaną hipertyreotropinemią jako jedyną nieprawidłowością (wartość TSH pomiędzy górną granicą normy a 10 μ IU/ml). Jatrogenne przedawkowanie L-tyroksyny może przyczynić się do wystąpienia arytmii, niewydolności serca oraz incydentów sercowo-naczyniowych. U takich pacjentów nie obserwowano korzyści z leczenia w odniesieniu do redukcji masy ciała (tabela 15.2.).

Tabela 15.2. Wskazania do włączenia L-tyroksyny u pacjentów chorujących na otyłość i z podwyższonym stężeniem TSH

**TSH mieści się pomiędzy górną granicą normy a 10 $\mu\text{U/ml}$
oraz
występuje co najmniej jedna z poniższych sytuacji klinicznych**

- objawy kliniczne niedoczynności tarczycy,
- wolne hormony tarczycy mieszczące się w dolnych granicach normy,
- podwyższone wartości stężenia przeciwciał przeciwciężkowców anty-TPO,
- okres ciąży lub starania o ciążę,
- inne okoliczności mogące pogarszać czynność tarczycy (np. stan po częściowej tyreoidektomii lub leczeniu radiojodem, przebyte podostre zapalenie tarczycy w wywiadzie)

W decyzji o konieczności leczenia należy ponadto uwzględnić wiek pacjenta (np. korzystny wpływ leczenia subklinicznej niedoczynności tarczycy na płodność u kobiet w wieku rozrodczym, przebieg ciąży i rozwój psychomotoryczny dziecka oraz niekorzystny wpływ leczenia u pacjentów powyżej 70. r.ż. i obciążonych kardiologicznie).

Uwaga!

Ostateczna decyzja o konieczności włączenia leczenia niedoczynności tarczycy towarzyszącej otyłości powinna być podejmowana indywidualnie, z uwzględnieniem nie tylko stężenia TSH i hormonów tarczycy, ale szerokiego kontekstu klinicznego, w tym stężenia przeciwciał przeciwciężkowców, chorób współistniejących, wieku i planów prokreacyjnych pacjenta.

Czy u pacjenta wykonywać biopsję tarczycy?

Z uwagi na ograniczoną czułość badania przedmiotowego gruczołu tarczowego u pacjentów chorujących na otyłość kontrowersje wzbudza zalecenie Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego, aby nie wykonywać rutynowo badania USG tarczycy pacjentom chorującym na otyłość z niedoczynnością tarczycy, jeśli nie stwierdza się zmian w badaniu palpacyjnym tarczycy.

Wskazania do wykonywania biopsji aspiracyjnej cienkoigłowej tarczycy są takie same w populacji ogólnej, jak i w grupie pacjentów chorujących na otyłość. W przypadku stwierdzenia zmian ogniskowych o wielkości poniżej 1 cm, które nie prezentują podejrzanych cech sonograficznych (pionowy kształt, głęboka hipoechogeniczność, obecność mikrozwapnień, zatarte granice, nieregularny kształt), należy jedynie je okresowo kontrolować (co 6–12 miesięcy) w badaniu USG.

Otyłość jest czynnikiem ryzyka występowania zmian morfologicznych tarczycy. U pacjentów chorujących na otyłość znamienne częściej niż w populacji ogólnej obserwuje się wole proste oraz zmiany ogniskowe. Wśród czynników etiologicznych zaburzeń morfologii gruczołu należy wymienić ekspozycję na nadmierne stężenie TSH, insuliny oraz wielu innych czynników wzrostowych i mediatorów

zapalnych produkowanych w tkance tłuszczowej. Hiperinsulinemia i otyłość są również udowodnionymi czynnikami ryzyka rozwoju raka tarczycy. Jedna z najnowszych metaanaliz wykazała, że w otyłości ryzyko raka tarczycy rośnie o 55%, a zwiększenie BMI o 5 punktów podnosi to ryzyko o 30%.

Kolejnym często obserwowanym w badaniu USG tarczycy zjawiskiem jest obniżona echogeniczność mięszu gruczołu, co może wynikać ze zwiększonej akumulacji tkanki tłuszczowej w badanej okolicy oraz oddziaływania cytokin produkowanych w tkance tłuszczowej powodujących rozszerzenie i zwiększoną przepuszczalność naczyń w obrębie gruczołu tarczowego. Jest to proces odwracalny, bowiem normalizacja masy ciała z reguły prowadzi do poprawy echogeniczności. Co ciekawe, hipoechogeniczność mięszu tarczycy przy prawidłowym stężeniu przeciwciał przeciw-tarczycowych występuje u 64,8% pacjentów chorujących na otyłość, a jedynie u 1,9% osób z prawidłową masą ciała. Zatem AITD nie jest główną przyczyną hipoechogeniczności tarczycy u pacjentów chorujących na otyłość.

Czy u pacjenta wdrażać leczenie hipolipemizujące?

Postępowanie u pacjentów chorujących na otyłość z towarzyszącym podwyższeniem stężenia TSH oraz dyslipidemią wzbudza kontrowersje. Z jednej strony wiadomo, iż terapia L-tyroksyną w przebiegu niedoczynności tarczycy może mieć korzystny wpływ na profil lipidowy (obniżenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL). Z drugiej strony w otyłości nie obserwuje się typowej dla osób z prawidłową masą ciała proporcjonalnej zależności między stężeniem TSH i FT4 a składowymi profilu lipidowego. Zatem wdrożenie L-tyroksyny u pacjentów chorujących na otyłość z izolowanym podwyższeniem stężenia TSH może nie przynieść pokładanych w nim nadziei w zakresie pełnej normalizacji profilu lipidowego. Z uwagi na młody wiek pacjenta i stwierdzane wartości profilu lipidowego (niewielkiego stopnia izolowana hipertriglicerydemia) kluczowe jest wprowadzenie diety i zastosowanie modyfikacji stylu życia.

Czy pacjent wymaga diagnostyki w kierunku hiperkortyzolemii?

Zgodnie z najnowszymi wytycznymi diagnostyka w kierunku zespołu Cushinga nie powinna być przeprowadzana w sposób rutynowy u wszystkich pacjentów chorujących na otyłość, jeśli nie ma wykładników klinicznych wskazujących na hiperkortyzolemię (zaniki mięśniowe, sine rozstępy na brzuchu, łatwe siniaczenie, osteoporoza).

Czy pacjent wymaga leczenia testosteronem?

U pacjenta stwierdzono niewielkiego stopnia obniżenie stężenia testosteronu całkowitego, przy prawidłowych wartościach stężenia gonadotropin, ze stężeniem globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) i wskaźnikiem wolnego testosteronu (FTI) w dolnej granicy normy. Pacjent jest osobą młodą, wykazuje pełne cechy dojrzałości płciowej i prawidłową budowę jąder. Neguje typowe objawy hipogonadyzmu (zmniejszenie libido, osłabienie porannych wzwodów, zaburzenia potencji), w przyszłości planuje też zostać ojcem. W tej sytuacji najbardziej prawdopodobnym jest, iż obniżenie stężenia testosteronu wynika u niego z otyłości, a najbar-

dziej odpowiednie byłyby wdrożenie działań zmierzających do redukcji masy ciała. Włączenie egzogennych preparatów testosteronu mogłoby negatywnie wpłynąć zarówno na hormonalną, jak i plemnikotwórczą funkcję jąder pacjenta.

15.3. Podsumowanie

Wiele zaburzeń metabolicznych i endokrynologicznych, takich jak: hiperinsulinemia, wysokie stężenia leptyny, dyslipidemia, subkliniczna niedoczynność tarczycy, hipogonadyzm, nieprawidłowa echogeniczność mięszu tarczycy, ulega zmniejszeniu lub pełnej normalizacji po wdrożeniu odpowiedniego postępowania zmierzającego do redukcji masy ciała.

Piśmiennictwo

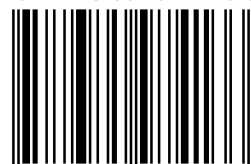
1. Araszkiwicz A, Bandurska-Stankiewicz E, Budzyński A, Cypryk K, Czech A, Czupryniak L, et al. 2020 Guidelines on the management of diabetic patients. A position of Diabetes Poland. *Clinical Diabetology*. 2020;9(1):1–101.
2. Gajda SN, Kuryłowicz A, Żach M, Bednarczuk T, Wyleżoł M. Diagnosis and treatment of thyroid disorders in obese patients – what do we know? *Endokrynol Pol*. 2019;70(3):271–6.
3. Jarząb B, Dedecjus M, Słowińska-Klencka D, Lewiński A, Adamczewski Z, Anielski R, et al. Guidelines of Polish National Societies Diagnostics and Treatment of Thyroid Carcinoma. 2018 Update. *Endokrynol Pol*. 2018;69(1):34–74.
4. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, van Hulsteijn L, Ledoux S, Monteiro MP, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol*. 2020;182(1):G1–32.
5. Płudowski P, Karczmarewicz E, Bayer M, Carter G, Chlebna-Sokół D, Czech-Kowalska J, et al. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency. *Endokrynol Pol*. 2013;64(4):319–27.



WYDAWNICTWO NAUKOWE
UNIWERSYTETU MEDYCZNEGO
IM. KAROLA MARCINKOWSKIEGO
W POZNANIU

wydawnictwo.ump.edu.pl

ISBN 978-83-7597-413-3



9 788375 974133