

Léčba obezity u metabolického syndromu

Š. Svačina

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

Souhrn: Kumulace tuku je významným patogenetickým faktorem metabolického syndromu. Zároveň platí, že redukce hmotnosti pozitivně ovlivňuje i složky metabolického syndromu. Režimová opatření jsou v léčbě obezity významná, obvykle však nemají naději na trvalý efekt. Dnes jsou běžně dostupnou a účinnou léčbou obezity především bariatrické operační výkony a farmakoterapie. Bariatrické výkony vedou navíc často k úplné remisi diabetu 2. typu. Na rozdíl od starších antiobezitik lze dnes podávaná antiobezitika sibutramin a orlistat podávat řádově i po léta, a tím lze bránit klasickému fenoménu vzestupu hmotnosti po ukončení léčby. Obě látky navíc komplexně působí prakticky na všechny složky metabolického syndromu. Hmotnost obézních s porušenou glukózovou tolerancí a zvýšenou glykemií nalačno snižuje metformin. Ve vývoji je řada dalších látek a v současné době se jako nejperspektivnější jeví inkretinová analoga, která budou pravděpodobně používána i u obézních nediabetiků. Výkony bariatrické chirurgie výrazně snižují mortalitu obézních s metabolickým syndromem. Je pravděpodobné, že snížení mortality bude brzy prokázáno i při užití antiobezitik.

Klíčová slova: obezita – sibutramin – orlistat – glifloziny – inkretinová mimetika – metabolická chirurgie – bariatrická chirurgie

Obesity treatment in metabolic syndrome patients

Summary: Fat accumulation is an important pathogenetic factor in metabolic syndrome. Weight reduction, at the same time, has a positive effect on metabolic syndrome components. Lifestyle changes are important in the treatment of obesity although they are usually unlikely to provide permanent effect. At present, bariatric surgery and pharmacotherapy represent easily accessible and effective treatment options. In addition, bariatric surgery often results in full remission of type 2 diabetes. Unlike older anti-obesity agents, currently available anti-obesities sibutramine and orlistat might be taken long-term for years, allowing avoidance of the typical weight increase following treatment completion phenomenon. Furthermore, both agents provide broad therapeutic effect as they affect all components of metabolic syndrome. The weight of obese patients with impaired glucose tolerance and increased fasting glycaemia might be reduced with metformin. A range of other substances is in development, of which incretin analogues, expected to be used in obese non-diabetic patients, appear the most promising. Bariatric surgery decreases significantly mortality of obese patients with metabolic syndrome. It is likely that mortality reduction following the use of anti-obesity agents will soon be proven as well.

Key words: obesity – sibutramine – orlistat – SGLT2 inhibitors – incretin mimetics – metabolic surgery – bariatric surgery

Úvod

Obezita nebyla původně součástí definice metabolického syndromu. V roce 2005 byla uveřejněna nejnovější definice metabolického syndromu a abdominální obezita se stala základní podmínkou pro diagnózu tohoto onemocnění. Prakticky na všech možných patogenetických mechanismech, které vedou k projevům metabolického syndromu, se podílí kumulace tuku. Proto je významné u všech nemocných s metabolickým syndromem obezitu vyšetřit a v dokumentaci BMI a obvod pasu uvádět.

Základní principy léčby obezity

Je hrubou chybou považovat za léčbu obezity pouze redukci hmotnosti. Životní prognózu i kvalitu života obézního ovlivní stejně významně komplexní léčba dalších přítomných složek metabolic-

kého syndromu – diabetu či dyslipidemie. To platí zejména u těch nemocných, kde není naděje na dosažení dlouhodobé redukce hmotnosti. U obézního pacienta je třeba přihlížet k volbě antihypertenziv, psychofarmak, antidepressiv, antiobezitik a hypolipidemik.

Redukce hmotnosti dosahujeme dnes 5 postupy: dietou, fyzickou aktivitou, psychoterapií, bariatrickou chirurgií a farmakoterapií. První 3 typy běžně léčebně selhávají. Jsou extrémně personálně náročné, pokud mají být účinné. Samotný pacient bez podpory okolí – rodiny, lékařů a psychologů – obvykle nevydrží držet diety a zvýšit pohybovou aktivitu. Situaci lze přirovnat k vrcholovému sportovci, který kolem sebe rovněž potřebuje podporu týmu pracovníků. Proto největšího efektu dosahuje v redukčních klubech a rekondičních centrech (např. u nás síť center www.medispo.net nebo kluby STOB).

K dalším účinným postupům patří farmakoterapie a bariatrická chirurgie.

Bariatrická chirurgie

Nejefektivnějším léčebným opatřením jsou dnes výkony bariatrické chirurgie [4]. Léčí nejen obezitu, ale i další složky metabolického syndromu. Diabetes 2. typu mizí po bandáži žaludku až v 50 % a po zkratových výkonech až v 80 % případů [5]. Ještě efektivnější se zdá tato léčba při krátkém trvání diabetu [6].

Bohužel je na bariatrické výkony odesíláno v Evropě i u nás poměrně málo pacientů z těch, kteří jsou podle guidelines indikováni. Přes skvělé výsledky operací mnoha typů (adjustabilní bandáž žaludku, gastrický bypass, tubuli-

zace žaludku, biliopankretická diverse a další) lékaři bohužel bariatrické výkony málo indikují. Efekt bariatrické chirurgie na složky metabolického syndromu je komplexní. Proto se dnes pojem bariatrická chirurgie nahrazuje termínem metabolická chirurgie. Nejvíce obvykle klesá glykemie, dále se významně zlepšuje dyslipidemie, menší je efekt na hypertenzi. Operace je nejen léčbou, ale i významnou prevencí vzniku diabetu 2. typu a dalších složek metabolického syndromu [4,7].

Je předmětem rozsáhlé diskuze, proč je metabolický efekt malabsorpčních (bypassových) výkonů větší než restriktivních. Diskutována je tzv. „horní“ a „dolní“ střevní hypotéza [8]. Efektivní je buď rychlé proniknutí tráveniny do distálního jejunu či ilea, nebo obejít duodena. Poslední experimenty s tzv. duodenojejunálním sleeve či endoluminálním sleeve byly provedeny zejména u experimentálních zvířat a ojediněle i u člověka [9,10] a vedly k vymizení diabetu a významnému metabolickému efektu. „Ilgelitová“ trubice zakotvená v pyloru umožní průchod tráveniny duodenem a jejunem bez kontaktu se stěnou střeva. Tím není stěna stimulována k sekreci hypotetických diabetogenních látek. Je zajímavé, že tento vlastně „antiinkretinový“ efekt má stejný efekt na diabetes jako inkretinová léčba uvedená dále.

Antiobezitika dnes

Před 15 lety neexistovaly dlouhodobě účinné léky pro léčbu obezity. Velkým úspěchem obezitologie posledních let jsou nová antiobezitika orlistat a sibutramin, která je možno bez závažnějších vedlejších účinků podávat i léta. Užití limitovala donedávna jen vysoká cena těchto léků. Od roku 2001 do roku 2006 byly nové léky proti obezitě částečně hrazeny pojišťovnou u obézních diabetiků s BMI nad 35 za jasné definované podmínky. Přes nepochybně velmi dobrý efekt u diabetiků přestaly být hrazeny.

Dnes, kdy poklesla cena těchto léků na cenu kolem 300 Kč na měsíc u si-

butraminu a kolem 800 Kč na měsíc u orlistatu, je skutečností, že úhrada pacientem samotným je bezproblémová a má určitou roli motivační. Problém může být jen s malou skupinou pacientů, kteří nesnášejí sibutramin a pro které je cena orlistatu příliš vysoká. Od května roku 2009 je orlistat dostupný v lékárnách i bez receptu v poloviční dávce pod názvem Alli. Tato dávka se lépe snáší a její efekt je přibližně 85% oproti plné dávce. Přítomny jsou i všechny metabolické efekty orlistatu [11]. Pravděpodobně tak dojde i k poklesu ceny přípravku.

Sibutramin (Meridia firmy Abbott a Lindaxa firmy Zentiva) bude v roce 2009 dodávána dalšími firmami. Působí mechanismem inhibice zpětného vychytávání noradrenalinu a serotoninu na nervových zakončeních v CNS. Dnes jde o široce podávané a dosud nejúčinnější antiobezitikum, které vede ke zlepšení všech složek metabolického syndromu. Zejména u hyperteniků, jak ukázaly např. studie zahraniční i česká studie MERIDIOS [12], se po sibutraminu nepochybně zlepšuje i krevní tlak. U jednotlivých pacientů je však třeba krevní tlak kontrolovat a upravit léčbu. Po léčbě sibutraminem obvykle stoupá i HDL-cholesterol a klesají triglyceridy [13]. Sibutramin je dosud nejefektivnější lék pro léčbu obezity. Po žádném jiném léku nedošlo v celé historii léčby obezity k tak velkým poklesům hmotnosti. Nedávno jsme prokázali, že pozitivní efekt sibutraminu na lipidy je přítomen i u pacientů, kteří jsou na dlouhodobé léčbě statinem [14].

Antidiabetický efekt sibutraminu je přítomen u tzv. responderů, tedy pacientů, u kterých dochází po nasazení medikace k poklesu o 2 kg hmotnosti v 1. měsíci. Prokázán byl i pokles dávek perorálních antidiabetik. Nedávná Waddenova studie [15] ukázala výrazný efekt sibutraminu i u dietně a režimově needukovaných, tedy nespolupracujících pacientů a větší efekt u pacientů jednorázově vyškolených a ještě větší u pacientů trvale edukovaných. Sibutramin pomůže udržet

hmotnost i po dobu 3 let po redukci hmotnosti [16].

Orlistat (Xenical tbl. po 120 mg firmy Roche, Alli tbl. po 60 mg firmy Glaxo) se aktivně váže na střevní lipázu, čímž brání vstřebávání tuku, které snižuje asi o 30%. Léčba je kombinována s redukční dietou s nižším obsahem tuků. Orlistat byl zkoušen v řadě studií u tisíců pacientů s velmi dobrým efektem včetně mnoha studií u diabetiků. Prokázáno bylo zejména významné zlepšení inzulinové rezistence, a tím výrazný antidiabetický efekt, a to i u pacientů, u kterých došlo k malému či žádnému poklesu hmotnosti. Většina pacientů po orlistatu dostatečně hubne a redukovanou hmotnost udržuje. Dále byl prokázán pokles dávky inzulinu u diabetiků a pokles dávky perorálních antidiabetik. Ve studiích byla prokázána nejen schopnost orlistatu snižovat hmotnost, ale i pozitivní vliv na spektrum lipidů – snížení poměru LDL/HDL-cholesterolu, zlepšení kompenzace diabetu a poklesu inzulinemie, poklesu glykovaného hemoglobinu, snížení dávek antidiabetik a zlepšení hypertenze [17].

Překvapivě byl pro výskyt depresí stažen z trhu rimonabant [18] a zastaveny byly klinické studie s některými dalšími léky této skupiny. Již z proběhlých studií je zřejmé, že blokáda kannabinoidních receptorů má rozsáhlé metabolické efekty a vývoj léků působících na tomto principu není pravděpodobně ještě uzavřen.

Určitý efekt na redukci mají některá antidepresiva, např. bupropion či tianeptin [19]. U obézních se významně již dnes uplatňuje metformin, který vede k redukci hmotnosti zejména u pacientů s porušenou glukózovou tolerancí a zvýšenou glykemií nalačno, u kterých je podle dnešních doporučení Americké diabetologické společnosti plně indikován [20].

Antiobezitika v budoucnosti

Ve vývoji je řada nových antiobezitik [21]. Do několika let je možno předpokládat, že paleta léků pro léčbu obezity

Tab. 1. Exenatid u 299 pacientů s metabolickým syndromem bez DM2T za 16 týdnů. Podle [24].

	Před podáním	Po podání	p
BMI	34,4	33,5	< 0,001
hmotnost kg	94,2	91,5	< 0,001
pas cm muži	113,9	112,0	< 0,003
pas cm ženy	108,8	104,8	< 0,001
cholesterol mg/dl	193,4	186,0	< 0,001
triglyceridy mg/dl	145,6	128,9	< 0,001
LDL-cholesterol mg/dl	115,4	112,6	0,18
HDL-cholesterol mg/dl	50,3	48,9	0,22
systolický TK	129,5	126,9	< 0,01
diastolický TK	79,4	78,2	< 0,03

se rozšíří o 5–10 farmak. Budou působit jednak mechanismem mozkovým (centrálním), ale i periferním či hepatálním. Nejnadějnější se však zdá ovlivnění gastrointestinálního traktu. Tzv. inkretinová analoga jsou dnes využívána v diabetologii. Exenatid je již na našem trhu a liraglutid je v procesu schvalování v Evropě i v USA.

Na rozdíl od blokátorů dipeptidázy 4 působí oba léky významnou redukcí hmotnosti.

S exenatidem (Byeta) jsou již zkušenosti s více než 3letým podáváním a hmotnost u diabetiků klesala po celé 3 roky [22]. Liraglutid i exenatid navíc významně snižují krevní tlak [23]. Oba léky se aplikují injekčně: exenatid 2krát denně a liraglutid 1krát denně. Na podzim roku 2007 vydala firma Novo prostřednictvím agentury zprávu o dosud nepublikovaných úspěšných studiích s podáváním liraglutidu obézním nediabetikům k redukcí hmotnosti. Efekt byl 2krát vyšší, než je efekt dnes užívaného antiobezitika orlistatu. Žádný z léků nevyvolává hypoglykemie a toto využití v léčbě obezity či metabolického syndromu je možné. Nedávno byla dokonce publikována studie [24] s podáním exenatidu pacientům s metabolickým syndromem bez diabetu, kdy došlo během 16 týdnů k významnému poklesu prakticky všech složek metabolického syndromu včetně krevního tlaku (tab. 1).

Negativní energetickou bilanci, a tím pokles hmotnosti navozuje i nová sku-

pina antidiabetik působících blokádu tubulární reabsorpce glukózy v ledvinách – tzv. glifloziny [25].

Ovlivnění mortalitního rizika obézních

Obezita je podle většiny studií spojena s vyšší mortalitou [26]. Extrémně o 50–90% se snižuje mortalita obézních po bariatrických výkonech [27] (tab. 2). Nebylo zatím prokázáno, že by léčba antiobezitiky snížila mortalitní riziko a v tomto smyslu jsou s napětím očekávány výsledky studie SCOUT se sibutraminem, kde byl sibutramin podáván pacientům s vysokým kardiovaskulárním rizikem [28].

Závěr

Obezita provázená metabolickým syndromem je dnes mnohem lépe léčitelné onemocnění než před 15 lety. Snadno jsou dostupná nejen antiobezitika, ale i výkony bariatrické chirurgie. Mortalita obézních je vysoká, a proto je třeba vyhledávat dlouhodobě účinnou léčbu. Tou je dnes především bariatrická chirurgie, která ovlivňuje komplexně i další složky metabolického syndromu. Podobně dnes působí antiobezitika a novější antidiabetika, která neovlivňují jen kompenzaci diabetu, ale např. i krevní tlak a obezitu a dyslipidemii. Je naděje, že se brzy podaří prokázat, že antiobezitika snižují i mortalitu obézních, podobně jako to bylo prokázáno pro výkony bariatrické chirurgie.

Tab. 2. Změny mortality po gastričném bypassu ve srovnání s neléčenou populací. Podle [27].

mortalita celková	–50%
mortalita na ICHS	–71%
mortalita na nádory	–55%
mortalita na DM	–94%
úrazová mortalita	stejná

Literatura

1. Svačinová H. Role pohybové léčby a tělesné zdatnosti v prevenci a léčbě metabolického syndromu. Vnitř Lék 2005; 51: 87–92.
2. Svačinová H. Pohybová léčba u pacientů s metabolickým syndromem. Vnitř Lék 2007; 53: 540–544.
3. Stránská Z, Matoulek M, Fábin P et al. Pravidelná fyzická aktivita zlepšuje lipidový profil u obézních. Vnitř Lék 2007; 53: 404–407.
4. Fried M, Svačina Š, Owen K. Bariatrická chirurgie a diabetes. Trendy v diabetologii 10. Praha: Galén 2005.
5. Tice JA, Karliner L, Walsh J et al. Gastric banding or bypass? A systematic review comparing the two most popular bariatric procedures. Am J Med 2008; 121: 885–893.
6. Frchetti KJ, Goldfine AB. Bariatric surgery for diabetes management. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes 2009; 16: 119–124.
7. Svačina Š. Prevence diabetu a jeho komplikací. Praha: Triton 2008.
8. Rubino F, Forgione A. Gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes. In: Parini U, Nebilo PE (eds). Bariatric surgery. Italy: Mosumeci Editore, Quart 2007.
9. Aguirre V, Stylopoulos N, Grinbaum R et al. An endoluminal sleeve induces substantial weight loss and normalizes glucose homeostasis in rats with diet-induced obesity. Obesity (Silver Spring) 2008; 16: 2585–2592.
10. Tarnoff M, Shikora S, Lembo A. Acute technical feasibility of an endoscopic duodenal-jejunal bypass sleeve in a porcine model: a potentially novel treatment for obesity and type 2 diabetes. Surg Endosc 2008; 22: 772–776.
11. Anderson JW. Orlistat for the management of overweight individuals and obesity: a review of potential for the 60-mg, over-the-counter dosage. Expert Opin Pharmacother 2007; 8: 1733–1742.
12. Šmahelová A. Výsledky multicentrického sledování léčby sibutraminem u obézních diabetiků v České republice. Vnitř Lék 2005; 51: 676–680.

13. Arterburn D, Crane PK, Veenstra DL. The efficacy and safety of sibutramine for weight loss. A systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 164: 994–1003.
14. Svacina S, Owen K, Hendl J et al. Comparison of lipid lowering effect of sibutramine in patients treated or not treated with statins – 3 month follow-up. *Prague Med Rep* 2007; 108: 333–338.
15. Wadden TA, Berkowitz RI, Womble LG et al. Randomized trial of lifestyle modification and pharmacotherapy for obesity. *N Engl J Med* 2005; 353: 2111–2120.
16. James WP, Astrup A, Finer N et al. Effect of sibutramine on weight maintenance after weight loss: a randomised trial. STORM Study Group. *Sibutramine Trial of Obesity Reduction and Maintenance*. *Lancet* 2000; 356: 2119–2125.
17. Svačina Š a kol. *Metabolický syndrom*. Praha: Triton 2006.
18. Kvasnička T. Endokanabinoidy – nová volba v léčbě metabolického syndromu a zástavě kouření. *Čas Lék Čes* 2005; 144: 81–84.
19. Svačina Š. *Metabolické účinky psychofarmak*. Praha: Triton 2004.
20. Rotella CM, Monami M, Mannucci E. Metformin beyond diabetes: new life for an old drug. *Curr Diabetes Rev* 2006; 2: 307–315.
21. Svačina Š. Novinky ve farmakoterapii obezity. *Farmakoterapie* 2007; 4: 314–317.
22. Svačina Š, Doležal T. Exenatid. *Farmakoterapie* 2008; 3: 291–295.
23. Svačina Š. Antidiabetika a krevní tlak. In: Widimský J (ed). *Arteriální hypertenze. Současné trendy*. Praha: Triton 2009.
24. Bhushan R, Elkind-Hirsch KE, Bhushan M et al. Exenatide use in the management of metabolic syndrome: a retrospective database study. *Endocr Pract* 2008; 14: 993–999.
25. Svačina Š. Potenciální nová antidiabetika v příštím desetiletí. *Vnitř Lék* 2009; 55: 429–433.
26. Jee SH, Sull JW, Park J et al. Body-mass index and mortality in Korean men and women. *N Engl J Med* 2006; 355: 779–787.
27. Adams KF, Schatzkin A, Harris TB et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006; 355: 763–778.
28. Maggioni A et al. Safety profile of sibutramine during a six week treatment period in high risk patients – an analysis of SCOUT Study. *Int J Obes* 2007; 31 (Suppl 1): S167.

prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA
www.lf1.cuni.cz
e-mail: stepan.svacina@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 23. 3. 2009

www.vnitrnilekarstvi.cz