

Lucyna Ostrowska, Paweł Bogdański

Nowoczesna
terapia
OTYŁOŚCI



w pytaniach i odpowiedziach

(zastosowanie liraglutylu 3 mg)

Lucyna Ostrowska
Paweł Bogdański

Nowoczesna
terapia otyłości
w pytaniach i odpowiedziach
(zastosowanie liraglutynu 3 mg)



Wszelkie prawa zastrzeżone. Powielanie, przechowywanie w systemach wyszukiwania informacji i transmitowanie w jakiegokolwiek postaci za pomocą jakichkolwiek metod elektronicznych, mechanicznych, kserograficznych, rejestracyjnych i innych zabronione bez uprzedniej pisemnej zgody posiadacza praw autorskich.

Dłożono wszelkich starań, aby informacje zostały w niniejszej publikacji przedstawione jak najdokładniej. Ani wydawca, ani autorzy nie mogą zostać pociągnięci do odpowiedzialności za błędy czy jakiegokolwiek konsekwencje wynikające z opierania się na informacjach przedstawionych w niniejszej publikacji.

Opinie wyrażone w niniejszej publikacji nie muszą być zgodne z opiniami wydawcy lub grantodawcy.

© ITEM Publishing Sp. z o.o. Sp. k., Warszawa 2020

Wydanie I, Warszawa 2020

Autorzy:

Prof. dr hab. n. med. Lucyna Ostrowska
Zakład Dietetyki i Żywienia Klinicznego
Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Prof. dr hab. n. med. Paweł Bogdański
Katedra i Zakład Leczenia Otyłości, Zaburzeń Metabolicznych
oraz Dietetyki Klinicznej
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

Sponsorem wydania jest firma Novo Nordisk



ISBN 978-83-66097-73-5

Wydawca:



ITEM Publishing Sp. z o.o. Sp. k.
ul. Tużycka 12
03-683 Warszawa
e-mail: biuro@itempublishing.com

Spis treści

Wstęp	9
1. Dlaczego otyłość jest chorobą?	11
2. Czy istnieją dane mówiące o przyczynach otyłości? Ilu pacjentów ma istotną przyczynę zdrowotną, a u ilu otyłość jest spowodowana zwyczajnym przejadaniem się?	13
3. Co może być przyczyną otyłości wtórnej i jak duży odsetek ona stanowi?	16
4. Jak zacząć rozmowę o otyłości, aby nie urazić chorego?	18
5. Którzy chorzy wymagają leczenia otyłości?	20
6. Jak zaplanować długoterminowe leczenie otyłości?	22
7. Czy warto kierować się BMI w diagnozowaniu otyłości? Czy BMI jest dobrym wskaźnikiem do monitorowania otyłości?	24
8. Do jakich wartości BMI bioelektroimpedancja jest wiarygodna?	26
9. Jakie badania należy wykonać u pacjenta z chorobą otyłościową podczas diagnozowania u niego zaburzeń hormonalnych?	29
10. Kiedy chorych otyłych należy kierować na konsultację do endokrynologa?	31
11. Czy w diagnozowaniu i leczeniu otyłości w pierwszej kolejności nie powinien brać udziału psychiatra?	33
12. Jaka jest rola psychologa w leczeniu otyłości?	35

13. Czym jest insulinooporność? Czy bez badania insuliny u pacjenta z IFG można stwierdzić insulinooporność? 37
14. Czy określając prawidłowy poziom insuliny na czczo, należy kierować się również wskaźnikiem BMI? Od jakiej wartości HOMA-IR można mówić o insulinooporności? 39
15. Czy warto robić krzywą insulinową? Jak ją interpretować? 41
16. Czy u młodych szczupłych kobiet z małą masą mięśniową stwierdzona nietolerancja glukozy może mieć związek z insulinoopornością? 42
17. Jakie są najskuteczniejsze interwencje w pracy z chorym na otyłość? 44
18. Jak ocenić ryzyko metaboliczne u otyłej osoby? 46
19. Jak należy leczyć zespół metaboliczny? 48
20. Jak dobrać odpowiednią dietę pacjentowi w trakcie 10-minutowej wizyty w gabinecie lekarza POZ? 50
21. Jak odnieść się w gabinecie do różnych modnych diet, np. diety owocowo-warzywnej dr Dąbrowskiej? Czy stosowanie diety ketonowej ma uzasadnienie naukowe w leczeniu otyłości? 52
22. Bardzo modna jest teraz dieta 8/16, tzn. 8 godzin jem, 16 godzin nie jem. Czy polecać ją pacjentom chorującym na otyłość? 54
23. Czy głodówki lub stosowanie postu przerywanego (z uwzględnieniem deficytu w diecie) mogą przynieść jakieś dodatkowe korzyści w leczeniu otyłości? 57
24. Jaki ruch należy zalecać chorym na otyłość: aerobowy czy inny? 59

25. Czy istnieją dowody na skuteczność suplementów diety w terapii otyłości? 61
26. Czy u osób z chorobą otyłościową należy suplementować większe dawki witaminy D? 63
27. Czy są jakieś probiotyki, które należy zalecać pacjentom z otyłością? 65
28. Jak uniknąć efektu jo-jo? 67
29. Czy otyłość brzuszna jest jednoznaczna z rozpoznaniem stłuszczenia wątroby? 69
30. Jakie badania dodatkowe należy wykonać u pacjenta przed rozpoczęciem farmakoterapii otyłości? 71
31. Jak dawkuje się Saxendę?
Czy trzeba zwiększać dawkę co tydzień i ostatecznie dojść do 3 mg? 73
32. Jak długo można stosować Saxendę? 75
33. Jaka będzie skuteczność działania Saxendy, jeśli pacjent zechce po nią sięgnąć ponownie po przerwie w stosowaniu? 77
34. Jak długa może być przerwa w stosowaniu leku Saxenda niewymagająca ponownego rozpoczynania terapii? 79
35. Jak złagodzić podrażnienie w miejscu wkłucia przy podawaniu leku Saxenda? 80
36. Jakie są efekty stosowania Saxendy u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 3? 82
37. Czy można łączyć Saxendę z metforminą (i w jakiej dawce)? 84
38. Czy można stosować lek Saxenda u pacjenta, który przyjmuje insulinę? 86
39. Czy można łączyć leczenie Saxendą z intensywną insulinoterapią? 87

40. Czy terapia otyłego pacjenta bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej nie przyczynia się do występowania hipoglikemii?	89
41. Czy można stosować Saxendę u pacjentów z porfirią i hemochromatozą?	91
42. Czy Saxenda indukuje zapalenie trzustki? Jaki jest jej wpływ na trzustkę?	92
43. Czy Saxenda powoduje kamicę żółciową i zapalenie pęcherzyka żółciowego?	94
44. Czy przyjmowanie Saxendy może mieć wpływ na powstawanie nowotworów tarczycy?	96
45. Jaki jest wpływ liraglutynu na tarczycę i czy można go stosować u pacjentów z chorobą Hashimoto i guzkami tarczycy?	98
46. Jakie są doświadczenia związane ze stosowaniem Saxendy u pacjentów po operacjach bariatrycznych?	100
47. Saxenda a <i>dumping syndrome</i> – czy można stosować Saxendę u pacjentów z tym zespołem?	102
48. Czy istnieją doniesienia dotyczące badania stężenia GLP-1 w surowicy u pacjentów leczonych Saxendą i porównywania go ze stężeniem GLP-1 u pacjentów po operacjach bariatrycznych typu by-pass?	104
49. Jaki jest wpływ leków stosowanych w terapii otyłości na ciśnienie tętnicze?	106
50. Czy można stosować Saxendę po zawale?	109
51. Czy stosowanie Saxendy wpływa na wartości INR?	111
52. Kiedy odstawić Saxendę u pacjentki, która planuje zajście w ciążę?	112

53. Jakie korzyści niesie stosowanie Saxendy do redukcji masy ciała u kobiet z PCOS?	114
54. Czy można stosować Saxendę u pacjentów z niewydolnością nerek?	116
55. Czy wolno stosować Saxendę u pacjentów po operacjach guzów mózgu?	118
56. Czy można stosować Saxendę u osób z upośledzeniem umysłowym?	119
57. Jakie leki stosować u pacjenta przyjmującego czasowo opioidy? Czy należy przerwać terapię otyłości do momentu zakończenia stosowania opioidów?	120
58. Po jakie leki do redukcji masy ciała powinny sięgać osoby z przebyłą w dzieciństwie padaczką?	121
59. Czym różni się Victoza od Saxendy?	123
60. Czy można zastosować semaglutyd (Ozempic) podawany raz w tygodniu zamiast liraglutylu (Saxenda)?	125
61. Czy można stosować Saxendę u osób z nowotworami, np. u pacjentki z białaczką szpikową przyjmującej chemioterapię (imatynib)?	127
Piśmiennictwo	129

Wstęp

Szanowni Państwo,

oddajemy w Państwa ręce opracowanie pt. *Nowoczesna terapia otyłości w pytaniach i odpowiedziach* – niezwykle praktyczne narzędzie, dzięki któremu zapoznają się Państwo z najnowszymi metodami wykorzystywanymi w terapii otyłości oraz usystematyzują Państwo **wiedzę dotyczącą prewencji i leczenia** tej jednostki chorobowej.

Inspiracją do stworzenia niniejszej publikacji stały się dla nas liczne spotkania z uczestnikami naszych konferencji oraz warsztatów. Szczególnym zaś impulsem były rozmowy z lekarzami oraz innymi profesjonalistami **w czasie Letniej Szkoły Terapii Otyłości** realizowanej przez Polskie Stowarzyszenie Praktycznej Terapii Otyłości TALIA. Podczas tych inspirujących spotkań, którym zawsze towarzyszyła zajmująca dyskusja, pojawiało się wiele ciekawych obserwacji i nurtujących pytań, na które odpowiadamy w niniejszej książce.

Nasza praca ma praktyczną formę pytań i odpowiedzi, dzięki czemu można szybko i w bardzo przystępny sposób zapoznać się z treścią. Z tego opracowania dowiedzą się Państwo między innymi, **jak diagnozować otyłość**, jakie zlecać badania i jak je interpretować, jak oceniać ryzyko zdrowotne u chorych

oraz kiedy nasi pacjenci potrzebują konsultacji lekarzy innych specjalności. Obszerna część niniejszej pracy jest poświęcona **nowoczesnej farmakoterapii otyłości**. Szczegółowo, na podstawie konkretnych przykładów, zostały omówione wskazania i przeciwwskazania do stosowania farmakoterapii oraz jej wpływ na wybrane parametry biochemiczne i kliniczne. W książce podejmujemy również temat dotyczący komunikacji między lekarzem a pacjentem i odpowiadamy na pytania o współczesną **dietoterapię otyłości**.

Wszystkie odpowiedzi są poparte najnowszymi badaniami i rekomendacjami. W niniejszej publikacji pragniemy również podzielić się z Państwem naszym wieloletnim doświadczeniem klinicznym. Jesteśmy przekonani, że ta książka będzie wsparciem w Państwa codziennej praktyce i inspiracją do efektywnej pracy z pacjentem chorym na otyłość.

Udanej lektury życzą

Autorzy

1. Dlaczego otyłość jest chorobą?

Otyłość jest chorobą niejednorodną, powszechną, przewlekłą, bez tendencji do samoistnego ustępowania, ze skłonnością do nawrotów. Powstaje na skutek nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej (a nie ogólnie masy ciała) będącego konsekwencją dodatniego bilansu energetycznego w ustroju (czyli przewagi energii spożytej z pokarmem nad energią wydatkowaną na podstawową przemianę materii, termogenezę poposiłkową, codzienne czynności i aktywność fizyczną). WHO definiuje otyłość jako nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej powodujące rozwój innych chorób.

Otyłość spełnia wszelkie kryteria choroby:

- powoduje upośledzenie normalnego funkcjonowania pewnych obszarów ustroju (dysregulację łaknienia ośrodkową i/lub obwodową, zaburzenia homeostazy energetycznej, zaburzenia sygnalizacji do ośrodków sytości, głodu i/lub apetytu), co wywołuje dalsze konsekwencje, takie jak: nieprawidłowy bilans energetyczny, dysfunkcja hormonalna, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby, zaburzenia lipidowe, zaburzenia gospodarki węglowodanowej;
- występują w niej charakterystyczne objawy, do których należą zwiększenie ilości tkanki tłuszczowej ogółem (tkanki tłuszczowej podskórnej i/lub tkanki

tłuszczowej trzewnej) oraz objawy związane z jej nadmiernym gromadzeniem (ból obciążeniowy stawów, bezdech senny);

- ma udowodnione naukowo powikłania (insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, stany przedcukrzycowe, cukrzyca typu 2, choroby układu sercowo-naczyniowego, zespół policystycznych jajników, zespół bezdechu w czasie snu, niektóre nowotwory).

2. Czy istnieją dane mówiące o przyczynach otyłości? Ilu pacjentów ma istotną przyczynę zdrowotną, a u ilu otyłość jest spowodowana zwyczajnym przejadaniem się?

Przyczyn otyłości może być wiele nawet u tego samego pacjenta i dlatego otyłość jest chorobą o złożonej etiologii. Zwykle mówi się tu o mieszaniu czynników środowiskowych i genetycznych, metabolicznych, endokrynologicznych, psychologicznych i jatrogennych. Jednak to czynniki środowiskowe odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie otyłości (niewłaściwe nawyki żywieniowe, gęstość odżywcza pożywienia, zwiększone spożycie tłuszczu i cukru, a zmniejszone spożycie błonnika pokarmowego, nieprawidłowy tryb żywienia, długie przerwy między posiłkami i obfite obiadykolacje, przewlekły stres rozładowywany przez jedzenie, zbyt mała aktywność fizyczna, niefizjologiczny sen, stosowanie używek itd.).

- Udział **genów** w patogenezie otyłości wynosi od 3 do 18%, jednak są źródła, które podają, że to nawet 40–70%. Liczba genów podejrzewanych o udział w patogenezie otyłości wynosi ok. 600. **Otyłość** powszechnie występująca ma tło wielogenowe i jest wynikiem interakcji geny–środowisko. U podłoża nadwagi nie leży obecność samych genów, ale zmian w genach, które są dziedziczone. Te zmiany (warianty) w kodzie genetycznym to tzw. polimorfizmy, czyli drobne różnice między DNA konkretnych osób, które zmieniają funkcje białek i tym samym wpływają na fizjologię człowieka. Określone warianty genetyczne odpowiadają za skłonność do gromadzenia tkanki tłuszczowej, a także za predyspozycję do wystąpienia towarzyszących jej chorób.
- Szacuje się, że zaburzenia endokrynologiczne stanowią przyczynę otyłości w 2–10% przypadków (nadmiar glikokortykosteroidów, niedoczynność przysadki i niedoczynność tarczycy).
- Zaburzenia emocjonalne, które niezależnie od odczuwania sytości powodują, że człowiek podjada, przegryza, nie dba o jakość pożywienia (do takich zaburzeń należą obniżenie samooceny, obniżenie nastroju, nieumiejętność zaspokajania lub realizowania potrzeb psychicznych) lub uzależnia się od jedzenia, są nieoszacowane (brak jest danych epidemiologicznych).

- Zaburzenia odżywiania, które najczęściej są kojarzone z otyłością lub do niej prowadzą, to: bulimia, zaburzenia z napadami objadania się, kompulsywne objadanie się, jedzenie pod wpływem stresu, anarchia jedzeniowa, zespół nocnego objadania się oraz zaburzenia odżywiania związane ze snem:
 - rozpowszechnienie bulimii psychicznej szacuje się na 1–4% w okresie adolescencji, z kolei u osób dorosłych – od 0,7% do 1,3%;
 - napadowe objadanie się występuje u 2–5% osób, a niekiedy sięga nawet 25% przypadków;
 - zespół nocnego jedzenia (ang. *night eating syndrome*, NES) według szacunków występuje u 10% osób chorych na otyłość i u aż 65% chorych z otyłością patologiczną;
 - zespół kompulsywnego jedzenia (ang. *binge eating disorder*, BED) stwierdza się u 30–60% osób z chorobą otyłościową II i III stopnia.

Należy też wspomnieć o dużej grupie osób chorych na otyłość, u których przyjmowane leki mogą działać pobudzająco na łaknienie (leki przeciwdepresyjne, neuroleptyki klasyczne i atypowe, glikokortykosteroidy, insulina, pochodne sulfonilomocznika) lub zmniejszać wydatek energetyczny (β -adrenolityki).

3. Co może być przyczyną otyłości wtórnej i jak duży odsetek ona stanowi?

Otyłość wtórna to otyłość, której przyczyną jest inny proces chorobowy toczący się w organizmie. Spośród wszystkich przypadków stwierdzanej otyłości otyłość wtórna diagnozowana jest w mniej więcej 10% przypadków. Występuje w zaburzeniach endokrynologicznych, chorobach organicznych podwzgórza, rzadkich zespołach uwarunkowanych genetycznie oraz z powodów jatrogennych. Najczęściej spotykanymi przyczynami otyłości wtórnej są niedoczynność tarczycy oraz choroba Hashimoto.

Do **chorób powodujących otyłość wtórną** zalicza się:

- zaburzenia hormonalne (niedoczynność tarczycy, zespół Cushinga, niedobór hormonu wzrostu, hipogonadyzm, hiperinsulinizm, zespół policystycznych jajników);
- zaburzenia ośrodkowego układu nerwowego (stany zapalne mózgu, urazy mózgu, guzy okolicy podwzgórza i przysadki);
- zespoły uwarunkowane genetycznie (zespół Downa, zespół Turnera, zespół Pradera–Williego, zespół Laurence’a–Moona–Biedla);

- wpływ stosowanych przewlekle leków (kortykosteroidy – powodują zespół Cushinga, niektóre β -adrenolityki – wpływają na wydatkowanie energii i zaburzenia metaboliczne, leki przeciwdepresyjne, przeciwłękowe, przeciwpadaczkowe – wpływają na układy regulujące łaknienie, a także na zmniejszenie aktywności osoby chorej, estrogeny i progesteron, insulina, pochodne sulfonilomocznika – wpływają na zaburzenia homeostazy energetycznej ustroju).

4. Jak zacząć rozmowę o otyłości, aby nie urazić chorego?

Otyłość stała się słowem stygmatyzującym pacjenta, dlatego nie powinno się mówić: „jest pan otyły”, „jest pani otyła”, ale: „**choruje** pan/pani **na otyłość**” lub „**ma** pan/pani **chorobę otyłościową**”. Warto również pamiętać, że nie powinno się sygnalizować problemu słowami: „ma pan/pani zwiększoną masę ciała” (bo przecież nie chodzi o zwiększenie masy ciała, na którą składa się wzrost masy mięśniowej, masy kostnej, ilości wody zewnątrz- czy wewnątrzkomórkowej) ani też nie powinno się (chcąc rzekomo „mniej stygmatyzować pacjenta”) mówić: „ma pan/pani lekką nadwagę” (nie ma takiego określenia na stan odżywienia pacjenta).

Według najnowszych wytycznych kanadyjskich (*The Canadian Adult Obesity Clinical Practice Guidelines 2020*) należy poprosić pacjenta o to, aby pozwolił na udzielenie porady i pomoc w leczeniu choroby otyłościowej w sposób bezstronny (chodzi o omówienie otyłości jako choroby, a jeśli chory wyrazi na to zgodę – podjęcie dyskusji o współczesnych naukowo udowodnionych możliwościach rozpoczęcia leczenia tej choroby). Należy poprosić pacjenta o zgodę na jego zważenie i zmierzenie, wspólnie wyliczyć mu wskaźnik masy ciała BMI (odnosząc się

do obowiązujących norm). Za zgodą chorego można zmierzyć mu obwód pasa, by otrzymany wynik skonfrontować z obowiązującymi normami i go omówić. Następnie warto wyjaśnić pacjentowi, na czym polega **choroba otyłościowa** i jakie są skutki zwiększenia zawartości tkanki tłuszczowej podskórnej i/lub trzewnej, która jest narządem wydzielającym szereg substancji (cytokin, adipokin) mających niekorzystny wpływ na jego organizm. Substancje te mogą bowiem zapoczątkować ogólnoustrojowy przewlekły stan zapalny, którego skutkami będą różne powikłania otyłości, np. insulinooporność, nadciśnienie tętnicze, stłuszczenie wątroby, stan przedcukrzycowy, a potem cukrzyca... i inne choroby.

5. Którzy chorzy wymagają leczenia otyłości?

Leczenie powinno się rozpocząć u każdego pacjenta po stwierdzeniu u niego otyłości. Według WHO ta choroba występuje przy $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$, ale leczeniu należy poddać również osoby z $BMI \geq 27 \text{ kg/m}^2$, u których dodatkowo stwierdzono przynajmniej jeden czynnik ryzyka powikłań tej choroby i/lub występuje już choroba towarzysząca (nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, hiperlipidemia).

Wydaje się jednak, że lekarz powinien wziąć pod uwagę również profilaktykę otyłości i rozpoczynać leczenie już u osób z nadwagą, czyli z $BMI > 25 \text{ kg/m}^2$ (podobnie leczy się przecież stany przedcukrzycowe, dzięki czemu zapobiega się wystąpieniu cukrzycy typu 2).

Takie postępowanie zostało zaakceptowane przez badaczy i znalazło się w nowej klasyfikacji nadwagi i otyłości Amerykańskiego Towarzystwa Endokrynologów Klinicznych (AACE) i Amerykańskiego Kolegium Endokrynologicznego (ACE) z 2016 r., w której na podstawie wskaźnika BMI i obecności powikłań związanych z nadmierną masą ciała wyróżniono:

- nadwagę stopnia 0: $BMI 25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$, ale bez powikłań, takich jak: stan przedcukrzycowy, cukrzyca typu 2, zaburzenia lipidowe, nadciśnienie tętnicze,

choroba sercowo-naczyniowa, niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (ang. *nonalcoholic fatty liver disease*, NAFLD), niealkoholowe stłuszczeniowe zapalenie wątroby (ang. *nonalcoholic steatohepatitis*, NASH), zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome*, PCOS), zaburzenia płodności u kobiet, hipogonadyzm u mężczyzn, astma, obturacyjny bezdech senny, zespół hipowentylacji, refluks żołądkowo-przetykowy, wysiłkowe nietrzymanie moczu, choroba zwyrodnieniowa stawów, depresja;

- otyłość stopnia 0: BMI ≥ 30 kg/m² i bez wyżej wymienionych powikłań;
- otyłość I stopnia: BMI ≥ 25 kg/m² i 1 powikłanie o łagodnym lub umiarkowanym nasileniu albo więcej takich powikłań;
- otyłość II stopnia: BMI ≥ 25 kg/m² i 1 powikłanie o ciężkim nasileniu lub więcej takich powikłań.

Do leczenia otyłości powinno się też kierować każdego pacjenta, u którego **zawartość tkanki tłuszczowej w ustroju wynosi > 25% u mężczyzn i > 35% u kobiet** (nadwagę rozpoznaje się przy zawartości tkanki tłuszczowej wynoszącej 20–24,9% u mężczyzn i 30–34,9% u kobiet).

6. Jak zaplanować długoterminowe leczenie otyłości?

Otyłość jest chorobą przewlekłą bez tendencji do samoistnego ustępowania. Trwa często przez długie lata, dlatego jej leczenie wymaga zgody pacjenta, jego gotowości do zmian, ustalenia właściwej strategii leczenia, indywidualnej dla każdego chorego. Lepsze rezultaty w leczeniu choroby osiąga się, jeśli pacjent wie, na czym polega jego choroba (w tym wypadku – na nadmiernym gromadzeniu tkanki tłuszczowej będącej potężnym narządem endokrynnym), oraz ma świadomość, że istnieją skuteczne metody jej terapii (niefarmakologicznej i farmakologicznej). Przed podjęciem leczenia choroby otyłościowej potrzebne są: jej właściwa diagnostyka i ustalenie przyczyny (środowiskowej, metabolicznej, endokrynologicznej, psychologicznej, mechanicznej, genetycznej czy jatrogennej).

Opracowanie programu leczenia otyłości należy rozpocząć od wyznaczenia realnego celu krótkoterminowego (np. do kolejnej wizyty za 4 tygodnie – redukcja masy ciała od 0,5 kg do 1 kg w ciągu tygodnia) i długoterminowego (np. zmniejszenie masy ciała o 5–10% w czasie 3–6 miesięcy, a następnie utrzymanie uzyskanego efektu przez kolejne 3–6 miesięcy). **Celami w leczeniu choroby otyłościowej są nie tylko redukcja masy ciała i utrzymanie zredukowanej**

masy ciała, lecz także zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań otyłości i konieczności ich leczenia oraz korzystny wpływ na współistniejące z otyłością zaburzenia i choroby. Według kanadyjskich wytycznych z 2020 r. lekarz po rozpoznaniu choroby otyłościowej powinien zastosować u pacjenta medyczną interwencję żywieniową (z udziałem kwalifikowanego dietetyka) oraz u niektórych osób – interwencję poznawczo-behawioralną z udziałem psychologa, a ponadto zalecić co najmniej 30-minutową aerobową, umiarkowaną aktywność fizyczną (uprawianą przez większość dni w tygodniu). Kontrolę leczenia należy przeprowadzać początkowo co miesiąc, a następnie co 3 miesiące. Lekarz powinien także towarzyszyć pacjentowi w procesie zmniejszania masy ciała, wspierać, motywować, zachęcać do zwiększenia aktywności fizycznej, rozpoznawać przyczyny napotkanych barier. Jeśli leczenie niefarmakologiczne okaże się nieskuteczne, należy zaproponować odpowiednie dla danego pacjenta leczenie farmakologiczne (z uwzględnieniem wskazań i przeciwwskazań, interakcji lekowych, możliwości zapobiegania powikłaniom i chorobom towarzyszącym otyłości). W przypadku otyłości III stopnia ($BMI \geq 40 \text{ kg/m}^2$) lub przy powikłanej chorobami otyłości II stopnia ($BMI \geq 35 \text{ kg/m}^2$) należy skierować pacjenta na konsultację do ośrodka chirurgii bariatrycznej.

7. Czy warto kierować się BMI w diagnozowaniu otyłości? Czy BMI jest dobrym wskaźnikiem do monitorowania otyłości?

BMI (ang. *body mass index*) jest wskaźnikiem stanu odżywienia wciąż zalecanym przez WHO do kontroli tego stanu. Trzeba jednak pamiętać, że wskaźnik BMI ma pewne ograniczenia. Nie należy go bowiem stosować do oceny stanu odżywienia kobiet w ciąży, a także osób uprawiających sport i pracujących fizycznie (BMI może być w takich przypadkach zawyżone z powodu zwiększonej masy mięśniowej). Na wiarygodność oceny BMI wpływają również takie czynniki, jak: stan nawodnienia (odwodnienie, obrzęki), gromadzenie się płynu w trzeciej przestrzeni (np. wodobrzusze), sarkopenia, ubytek masy mięśniowej w przebiegu chorób neurologicznych, duże guzy i lipodystrofia. Warto też podkreślić, że punkt odcięcia wartości BMI przyjęty przez WHO jako rozpoznanie otyłości charakteryzuje się dużą swoistością (94–96% u mężczyzn i 98–100% u kobiet), ale małą czułością (35–37% u mężczyzn i 48–50% u kobiet), co sprawia, że przy stosowaniu wyłącznie kryterium BMI nie zawsze jest możliwe właściwe rozpoznanie choroby otyłościowej. Dlatego warto te dane porównać z oceną składu

ciała wykonaną za pomocą prostej, nieinwazyjnej dla pacjenta metody bioelektroimpedancji (ang. *bioelectrical impedance analysis*, BIA) i postawić rozpoznanie zgodnie z definicją otyłości, która mówi o zawartości tkanki tłuszczowej > 25% u mężczyzn i > 30% u kobiet. Ponadto BMI nie odzwierciedla dystrybucji tkanki tłuszczowej. To dlatego wskaźnik BMI jest traktowany jako pomiar screeningowy, ale może też być używany do monitorowania uzyskiwanych efektów terapeutycznych u danego pacjenta.

8. Do jakich wartości BMI bioelektroimpedancja jest wiarygodna?

Metoda bioelektroimpedancji polega na zmierzeniu impedancji (czyli rodzaju oporu elektrycznego złożonego z rezystancji i reaktancji) tkanek, przez które jest przepuszczany prąd elektryczny o niskim natężeniu (zwykle 0,8–1 mA, czyli właściwie nieodczuwalny dla pacjenta). Zjawisko rezystancji wiąże się z oporem właściwym poszczególnych tkanek, podczas gdy reaktancja wynika głównie z pojemności elektrycznej błon komórkowych, które ze względu na swoją budowę działają jak kondensatory. To właśnie dlatego metoda BIA jest uznawana obecnie za nowoczesny, nieinwazyjny dla badanego sposób oceny składu ciała (zawartości tkanki tłuszczowej, pozatłuszczowej masy ciała, wody, spoczynkowej przemiany materii). W tym badaniu wykorzystuje się fakt, że poszczególne tkanki organizmu zawierają mniej lub więcej wody i w związku z tym w różnym stopniu przewodzą elektryczność. I tak np. tkanka mięśniowa, kości i inne struktury zawierające sporo wody przewodzą prąd szybciej niż tkanka tłuszczowa, która zawiera jedynie 5–10% wody. Po przeanalizowaniu tych

różnic (obliczenia wykonuje specjalny sprzęt) można określić, jakie są proporcje składowych masy ciała. W czasie badania mierzy się:

- masę tkanki tłuszczowej (ang. *body fat mass*, BF);
- beztłuszczową masę ciała (ang. *fat-free body mass*, FFM);
- całkowitą ilość wody w organizmie (ang. *total body water*, TBW);
- wodę wewnątrzkomórkową (ang. *intracellular body water*, ICW);
- wodę zewnątrzkomórkową (ang. *extracellular body water*, ECW);
- spoczynkową przemianę materii (ang. *basal metabolic rate*, BMR).

Przed pomiarem składu ciała metodą BIA należy spełnić następujące warunki:

- kilka godzin przed pomiarem (a najlepiej 12 godzin) należy unikać intensywnego wysiłku fizycznego;
- minimum 12 godzin przed pomiarem nie należy spożywać alkoholu;
- w dniu badania należy unikać przyjmowania dużej ilości płynów zawierających kofeinę (kawy, herbaty, napojów energetycznych);
- przed badaniem należy zachować minimum 2–3-godzinną przerwę od ostatniego posiłku (można pić wodę w umiarkowanych ilościach);
- 30 minut przed badaniem zaleca się oddanie moczu (należy zwrócić uwagę na obecność leków diuretycznych w wywiadzie);

- jeśli to możliwe, aby uzyskać najlepszą jakość porównań, badanie powinno być wykonywane o tej samej porze dnia lub – u kobiet – w tym samym momencie cyklu menstruacyjnego.

Przeciwwskazania do badania to: ciąża, epilepsja (padaczka), wszczepiony rozrusznik serca lub inne metalowe elementy (np. endoproteza, stent i metalowy klips w sercu / naczyniu krwionośnym itp.). Co ważne, zaleca się, aby w czasie badania pacjent nie miał przy sobie metalowych elementów (np. biżuterii, monet, telefonu komórkowego).

Chociaż metoda BIA zapewnia wiarygodny pomiar składu ciała, to jego dokładność zmniejsza się wraz ze wzrostem otyłości. Badania wykazały, że BIA może oszacować lepiej otyłość, gdy BMI pacjenta wynosi $< 35 \text{ kg/m}^2$. Za złoty standard pomiaru zawartości tkanki tłuszczowej w ustroju uważa się metodę DXA, czyli metodę absorpcjometrii promieniowania rentgenowskiego o podwójnej energii. Niestety i w tym przypadku występują ograniczenia sprzętowe przy otyłości patologicznej – związane z dopuszczalnym ciężarem, wysokością i szerokością.

9. Jakie badania należy wykonać u pacjenta z chorobą otyłościową podczas diagnozowania u niego zaburzeń hormonalnych?

Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego z 2020 r. w przypadku podejrzenia zaburzeń hormonalnych należy:

- przy podejrzeniu niedoczynności tarczycy – u wszystkich chorych na otyłość w pierwszej kolejności oznaczyć stężenie TSH w surowicy, a jeśli jest zwiększone – także fT4 i przeciwciała przeciwko peroksydazie tarczycowej (anty-TPO);
- przy podejrzeniu nadmiaru androgenów u kobiet – oznaczyć stężenia luteotropiny (LH), folikulotropiny (FSH), estradiolu i testosteronu całkowitego oraz globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) w surowicy, z kolei pozostałe badania: stężenia prolaktyny (PRL), androstendionu, 17-hydroksyprogesteronu i progesteronu – zależnie od indywidualnych wskazań;
- przy podejrzeniu niedoborów estrogenów u mężczyzn – oznaczyć stężenia LH, FSH, SHBG i testosteronu w surowicy (aby wykluczyć hiperprolaktynemię);
- przy podejrzeniu choroby lub zespołu Cushinga – wykonać test hamowania 1 mg deksametazonu

(jeśli stężenie kortyzolu jest zwiększone – ocenić dobowe wydalenie kortyzolu z moczem albo oznaczyć późnowieczorne stężenie kortyzolu w ślinie), a w potwierdzonej hiperkortyzolemii – oznaczyć stężenie kortykotropiny (ACTH) w osoczu;

- przy podejrzeniu niedoczynności jajników przedwczesnej lub fizjologicznej menopauzalnej – oznaczyć stężenia FSH, LH i estradiolu w surowicy;
- przy podejrzeniu niedoboru hormonu wzrostu – oznaczyć stężenie insulinopodobnego czynnika wzrostu typu 1 (IGF-1) w surowicy, a także wykonać testy dynamiczne (stymulację wydzielania hormonu wzrostu [GH]);
- przy podejrzeniu niedoczynności przysadki lub podwzgórza – oznaczyć stężenia fT4, TSH, LH, FSH, testosteronu i estradiolu, PRL, GH oraz IGF-1 w surowicy, a także wykonać test stymulujący wydzielanie ACTH i test stymulujący wydzielanie GH;
- przy podejrzeniu insulinomy – oznaczyć stężenie glukozy w osoczu, stężenia insuliny i C-peptydu w surowicy, a także wykonać 72-godzinną nadzorowaną próbę głodową.

10. Kiedy chorych otyłych należy kierować na konsultację do endokrynologa?

W świetle współczesnej wiedzy na konsultację do endokrynologa nie należy kierować rutynowo wszystkich pacjentów z otyłością. Zgodnie z wytycznymi endokrynologicznymi Europejskiego Towarzystwa Endokrynologicznego z 2020 r. osoby chore na otyłość należy badać, biorąc pod uwagę objawy albo cechy ryzyka wskazujące na możliwość występowania u nich zaburzeń hormonalnych. Warto wówczas zwracać uwagę na rozkład tkanki tłuszczowej pod kątem otyłości centralnej (obejmującej oprócz tułowia również okolicę nadobojczykową i kark), na wygląd skóry (występowanie szerokich, żywoczerwonych rozstępów, podskórnych wylewów krwawych, rogowacenia ciemnego, hirsutyzmu, łysienia lub trądziku u kobiet), na ginekomastię lub cechy hipogonadyzmu u mężczyzn, a także na oporne na leczenie nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia gospodarki węglowodanowej. Podejrzenie zaburzeń hormonalnych wymaga wykonania wstępnych badań, a w razie nieprawidłowych wyników – skierowania chorego na konsultację do lekarza specjalisty. Jeśli u pacjenta występują wymienione wyżej klasyczne cechy zespołu Cushinga, należy go skierować do endokrynologa, nawet

gdy pojedyncze oznaczenie stężenia kortyzolu we krwi nie potwierdza hiperkortyzolemii. Podczas diagnostyki hormonalnej u osób z otyłością zaleca się uwzględnianie stosowanych przez nie leków i suplementów diety, niektóre mogą bowiem zafałszowywać wyniki badań. Przy interpretacji wyników oznaczeń tyreotropiny (TSH) i wolnej tyroksyny (fT4) w surowicy należy wziąć pod uwagę wpływ przyjmowanych leków i suplementów, takich jak: antykoncepcja hormonalna, hormonalna terapia zastępcza, preparaty biotyny czy hormony tarczycy przyjmowane na własną rękę przez pacjenta (np. w celu redukcji masy ciała).

11. Czy w diagnozowaniu i leczeniu otyłości w pierwszej kolejności nie powinien brać udziału psychiatra?

Nie jest to zalecane w standardach postępowania z chorym otyłym. Otyłość ma wiele przyczyn, nie tylko te natury psychicznej. Należą do nich: czynniki środowiskowe, genetyczne, metaboliczne, endokrynologiczne, dysbioza w przewodzie pokarmowym, czynniki jatrogenne (w tym leki stosowane w psychiatrii). Otyłość, jak każda choroba, powinna być diagnozowana przez lekarza. Jeżeli w trakcie poszukiwania przyczyn otyłości lekarz stwierdzi, że potrzebna jest konsultacja specjalisty (w tym przypadku – psychiatry), powinien po nią sięgnąć. Powszechnie wiadomo, że otyłość i zespół metaboliczny występują w dużo większym odsetku wśród chorych psychiatrycznych (osób z depresją, schizofrenią czy chorobą dwubiegunową) niż w populacji ogólnej. Jednak zarówno lekarz psychiatra, jak i każdy inny lekarz stykający się z takim pacjentem powinien podejmować u niego leczenie otyłości oraz jej następstw. Konsultacja psychiatry u tych chorych byłaby konieczna, gdyby pojawiła się potrzeba włączenia leczenia farmakologicznego wspomagającego terapię choroby otyłościowej, aby wykluczyć ewentualne interakcje lekowe zastosowanych preparatów przeciwpsychotycznych i preparatu

naltrekson + bupropion (ze względu na mechanizm działania tego połączenia) lub liraglutytu (ze względu na drogę podania – iniekcje s.c.). W takich przypadkach, konsultując swojego pacjenta z psychiatrą, można jedynie poprosić o ewentualne zlecenie leków przeciwpsychotycznych (jednak zgodnie ze wskazaniami klinicznymi) niepowodujących wzrostu łaknienia oraz niewywołujących zaburzeń gospodarki węglowodanowej i/lub lipidowej. Konsultację psychiatryczną i/lub psychologiczną należy ponadto zlecić pacjentowi z zaburzeniem łaknienia – gdy występują u niego m.in. zespół nocnego jedzenia (NES), zespół kompulsywnego jedzenia (BED) czy uzależnienie od jedzenia. Ponieważ depresja często towarzyszy otyłości, a otyłość – depresji, wydaje się, że w tych przypadkach również warto skorzystać z porady psychiatry.

12. Jaka jest rola psychologa w leczeniu otyłości?

Psycholog powinien być częścią zespołu terapeutycznego leczącego pacjenta z chorobą otyłościową. Jest to bowiem choroba nie tylko ciała – często wiąże się także z cierpieniem psychicznym i emocjonalnym. Sama otyłość również może stać się przyczyną problemów psychologicznych, które wymagają terapii – lęku, wstydu, depresji, uległości, aleksytymii (czyli niezdolności do rozumienia lub identyfikowania emocji oraz ich nazywania i wyrażania), zaburzeń obrazu własnego ciała, obniżonego poczucia wartości, wycofywania się z relacji społecznych.

Rolą psychologa jest oszacowanie, które czynniki w przypadku danej osoby mają największy wpływ na nadmierny przyrost masy ciała. Psycholog dostarcza więc wiedzy na temat związku między funkcjonowaniem psychicznym i emocjonalnym badanej osoby a jej postawą wobec jedzenia, wykonuje również psychologiczną diagnozę różnicową zaburzeń odżywiania (np. napadowego objadania się, bulimii psychicznej, zespołu jedzenia nocnego, uzależnienia od jedzenia). Ta wiedza stanowi podstawę do planowania i wprowadzania w życie konkretnych zmian w obszarze odżywiania. Psycholog może pomóc w rozpoznaniu czynników skutkujących nieefektywną

samoregulacją oraz trudności w codziennym funkcjonowaniu psychospołecznym danej osoby. Poprawa samopoczucia psychicznego i samoregulacji chorego, zwłaszcza emocjonalnej, sprzyja podejmowaniu i utrzymywaniu korzystnych i trwałych zmian w jego stylu życia. Według kanadyjskich wytycznych z 2020 r. najskuteczniejsza w leczeniu otyłości jest terapia poznawczo-behawioralna, w której kładzie się nacisk na zmianę przekonań oraz zachowania danej osoby.

13. Czym jest insulinooporność? Czy bez badania insuliny u pacjenta z IFG można stwierdzić insulinooporność?

Insulinooporność to zmniejszenie wrażliwości tkanek (wątroby, mięśni szkieletowych, tkanki tłuszczowej) na działanie insuliny. Aktualny stan wiedzy pozwala stwierdzić, że etiologia insulinooporności jest złożona, ale najczęściej – skojarzona z otyłością. Jednak niezależnie od czynników sprawczych indukujących zjawisko insulinooporności jego następstwa metaboliczne i sercowo-naczyniowe są podobne do następstw otyłości. Mogą nimi być: dyslipidemia, hiperglikemia, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, mózgu, kończyn dolnych i/lub nowotwory.

Wydaje się, że nieprawidłowa glikemia na czczo (ang. *impaired fasting glucose*, IFG) u osoby z otyłością trzewną łączy się z dużym prawdopodobieństwem występowania insulinooporności. Jednak w diagnostyce oporności tkanek na insulinę korzysta się z dosyć **szerokiej palety badań diagnostycznych**. Podstawę stanowią oznaczenie glukozy na czczo we krwi oraz doustny test obciążenia glukozą (ang. *oral glucose tolerance test*, OGTT). Oba te badania mogą wykryć stan przedcukrzycowy (IFG i/lub nieprawidłową tolerancję glukozy [ang. *impaired glucose tolerance*, IGT]), który również jest sygnałem, że istnieje

problem związany z insulinoopornością. W dalszej diagnostyce lekarz może zalecić wykonanie oznaczenia stężenia insuliny w surowicy na czczo, profilu lipidowego oraz badania hs-CRP. Istnieje także szereg specjalistycznych testów, np. HOMA-IR (ang. *homeostatic model assessment*) lub QUICKI (ang. *quantitative insulin sensitivity check index*).

14. Czy określając prawidłowy poziom insuliny na czczo, należy kierować się również wskaźnikiem BMI? Od jakiej wartości HOMA-IR można mówić o insulinooporności?

Prawidłowe stężenie insuliny w surowicy na czczo powinno wynosić 3–17 mU/ml (niezależnie od BMI). Jednak prawidłowe stężenie insuliny na czczo nie oznacza, że u chorego na otyłość nie może rozwijać się insulinooporność.

Metody diagnostyczne obniżonej wrażliwości tkanek na insulinę polegają na równoczesnych pomiarach stężeń glukozy i insuliny w surowicy krwi. Złotym standardem oceny wrażliwości na insulinę jest metoda **kłamry metabolicznej** (czyli obliczanie zużycia tkankowego glukozy). Ze względu na koszt i trudności techniczne jest ona jednak wykonywana tylko w ramach badań naukowych. Istnieją też inne metody oceny wrażliwości na insulinę (np. test dożylnego obciążenia glukozą), ale do orientacyjnej oceny wrażliwości na insulinę może służyć **metoda HOMA** (obliczenie stosunku insulinemii do glikemii na czczo, czyli iloraz stężenia insuliny w mU/ml i stężenia glukozy w mg/dl) – **wartość > 0,3** może wskazywać na

zmniejszoną wrażliwość na insulinę. Zaleca się jednak, aby pomiary wykonywać 3–4-krotnie (w związku z pulsacyjnym wydzielaniem insuliny) i posługiwać się wartością średnią.

Wskaźnik insulinooporności HOMA-IR oblicza się według wzoru:

$$\text{insulinemia [mU/ml]} \times \text{glikemia [mmol/l]} / 22,5$$

lub

$$\text{insulina na czczo [mU/ml]} \times \text{glukoza na czczo [mg/dl]} / 405.$$

Fizjologiczna wartość wskaźnika HOMA wynosi **1,0**, a jego podwyższenie wskazuje na insulinooporność. Jeżeli wartość ta zostaje przekroczona, konieczne jest wdrożenie dalszej diagnostyki. Przyjmuje się, że wartość powyżej 2 świadczy o insulinooporności. Badanie należy powtórzyć 3–4 razy ze względu na znaczne wahania poziomu insuliny. Z uzyskanych wyników wyciąga się wartość uśrednioną.

15. Czy warto robić krzywą insulinową? Jak ją interpretować?

Insulina na czczo u pacjenta chorego na otyłość może być prawidłowa. Dlatego w celu zdiagnozowania insulinooporności można również wykonać test tolerancji glukozy, czyli tzw. krzywą cukrową i insulinową (test OGTT). Żeby móc zrobić pełne badanie, krzywa musi być przynajmniej trzypunktowa. Test polega na pobraniu krwi pacjentowi i sprawdzeniu stężenia glukozy i insuliny na czczo (0 h), a następnie sprawdzeniu stężenia glukozy i insuliny po 1 h i 2 h od wypicia 75 g glukozy, czyli po tzw. obciążeniu glukozą. Badanie to polega na obserwowaniu reakcji organizmu po podaniu glukozy oraz obserwowaniu jednoczesowego wydzielania insuliny, szybkości regulacji stężenia glukozy we krwi oraz szybkości wchłaniania glukozy do tkanek. Może to być badanie motywujące pacjenta – takie, dzięki któremu lekarzowi łatwiej jest wytłumaczyć choremu, na czym polega u niego oporność tkanek na insulinę. Można też wtedy wyznaczyć **iloraz stężenia glukozy i insuliny** w doustnym teście tolerancji glukozy **OGTT w 120 min** – wartość ilorazu **< 1,0** wskazuje na insulinooporność.

16. Czy u młodych szczupłych kobiet z małą masą mięśniową stwierdzona nietolerancja glukozy może mieć związek z insulinoopornością?

Tak, jest to możliwe. Za osoby z należną masą ciała (tzw. szczupłe) uznaje się te, u których wskaźnik masy ciała BMI waha się w przedziale 18,5–24,9 kg/m². Jak wiadomo, wskaźnik BMI może być zawodny w przypadku oceny stanu odżywienia – przy niskiej masie mięśniowej szczupłe osoby mogą mieć nadmiar tkanki tłuszczowej (zwykle trzewnej). Tak więc nadmiar tkanki tłuszczowej wisceralnej może występować również u osób z prawidłowym BMI i przyczyniać się do zaburzeń hormonalnych i metabolicznych. To właśnie centralne gromadzenie tkanki tłuszczowej wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia m.in. insulinooporności, stanów przedcukrzycowych, cukrzycy, dyslipidemii i nadciśnienia tętniczego. Mówi się wtedy o zespole MONW (ang. *metabolically obese but normal weight*) – o metabolicznie otyłych osobach z należną masą ciała. Niestety nadal nie ma ścisłych kryteriów rozpoznania zespołu MONW. W codziennej praktyce klinicznej do rozpoznania MONW proponuje się przyjąć BMI $\geq 18,5$ do 25,0 kg/m², obwód talii u kobiet > 70 cm,

a u mężczyzn > 80 cm oraz 2 kryteria lub więcej spośród następujących: ciśnienie tętnicze skurczowe ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg, stężenie w surowicy glukozy na czczo ≥ 100 mg/dl, a triglicerydów na czczo ≥ 150 mg/dl, cholesterol HDL < 50 mg/dl u kobiet lub < 40 mg/dl u mężczyzn.

17. Jakie są najskuteczniejsze interwencje w pracy z chorym na otyłość?

Polskie badania wykazały, że najbardziej efektywna jest praca w zespołach terapeutycznych (lekarz, dietetyk, psychoterapeuta) w wyspecjalizowanych centrach leczenia otyłości, gdzie wizyty odbywają się regularnie (początkowo co tydzień, później co 2 tygodnie, następnie co miesiąc, a po mniej więcej pół roku – co 3 miesiące), najlepiej połączone z pracą w grupach wsparcia. Inne badania pokazały, że sama aktywność fizyczna jest mało skuteczna (masa ciała zmniejsza się o 0,5–4 kg), ale już ćwiczenia połączone z modyfikacją diety dawały znacznie lepsze rezultaty (3,4–17,7 kg). Potwierdzili to też inni badacze i wskazali, że zdecydowanie najbardziej skuteczne są interwencje behawioralne z równoczesnym zastosowaniem diety i aktywnością fizyczną. Jednak wszystkie takie programy są krótkotrwałe – półroczne, roczne lub 2-letnie, co nie jest wystarczające w leczeniu otyłości. Zmniejszenie i utrzymanie prawidłowej masy ciała jest bowiem procesem trwającym przez wiele lat, a najczęściej do końca życia. Z obserwacji wynika, że najbardziej skuteczna jest edukacja w zakresie nie tylko samego sposobu żywienia, wyboru żywności, lecz także umiejętności częstowania się, zaprzestania podjadania. Ważne okazują się ponadto nauka radzenia sobie ze stresem

oraz zaakceptowanie regularnej aktywności fizycznej, np. spacerów trwających przynajmniej 40 minut dziennie, dbanie o sen i czynne spędzanie wolnego czasu. Jednak badania wykazały, że długotrwałe utrzymanie zredukowanej masy ciała przy stosowaniu metod niefarmakologicznych jest mało skuteczne i sięga redukcji 3–5% masy wyjściowej. Obecnie uważa się, że po 3-miesięcznej nieskutecznej terapii behawioralnej należy choremu na otyłość włączyć indywidualnie dobrane wsparcie farmakologiczne. Natomiast jeśli chory miał już wcześniejsze własne niepowodzenia w redukcji masy ciała, to farmakoterapię można rozpocząć nawet w trakcie pierwszej wizyty pacjenta (jak przy innych chorobach przewlekłych – cukrzycy czy nadciśnieniu tętniczym). Współcześnie coraz lepsze efekty terapeutyczne uzyskuje się dzięki telemedycynie, za której pośrednictwem pacjent może otrzymać porady żywieniowe, korektę jadłospisu, wsparcie i motywację od swojego lekarza lub dietetyka – drogą internetową lub telefoniczną.

18. Jak ocenić ryzyko metaboliczne u otyłej osoby?

Ryziko powikłań metabolicznych zwiększa się u pacjenta, u którego występuje wisceralne gromadzenie tkanki tłuszczowej. Warto więc ocenę tego ryzyka rozpocząć od pomiarów antropometrycznych (BMI, obwodu pasa/talii i oceny składu ciała). Zgodnie z kryteriami diagnostycznymi Międzynarodowej Federacji Diabetologicznej (IDF) u Europejczyków otyłość trzewną rozpoznaje się przy obwodzie talii u kobiet ≥ 80 cm, a u mężczyzn ≥ 94 cm. Jednocześnie należy pamiętać, że w świetle aktualnej wiedzy medycznej zwiększenie ryzyka metabolicznego obserwuje się już przy obwodach talii ≥ 71 cm u kobiet i ≥ 86 cm u mężczyzn, co oznacza, że obwód należy mierzyć również u osób z prawidłowymi wartościami BMI (18,5–24,9 kg/m²) ze względu na możliwość występowania w tej grupie tzw. otyłości metabolicznej u osób z prawidłową masą ciała (MONW). W warunkach codziennej praktyki klinicznej możliwa jest też ocena składu ciała metodą bioelektroimpedancji (na podstawie tego pomiaru otyłość u mężczyzn diagnozuje się wówczas, gdy zawartość tkanki tłuszczowej w ciele przekracza 25%, a u kobiet – 30%). Takich pacjentów traktuje się jako grupę zwiększonego ryzyka powikłań, m.in.

metabolicznych. Należy więc wykonać u nich badania przesiewowe w kierunku wczesnego diagnozowania powikłań otyłości, takich jak:

- stan przedcukrzycowy (nieprawidłowa glikemia na czczo [ang. *impaired fasting glucose*, IFG] i nieprawidłowa tolerancja glukozy [ang. *impaired glucose tolerance*, IGT]) oraz cukrzyca typu 2;
- niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD);
- dyslipidemia aterogenna (zmniejszone stężenie HDL-C, zwiększone stężenie triglicerydów przy często niewielkich zmianach stężeń cholesterolu całkowitego i LDL-C);
- choroby układu krążenia (nadciśnienie tętnicze, choroba wieńcowa, miażdżyca tętnic szyjnych, udar mózgu);
- glomerulopatia indukowana otyłością;
- zaburzenia hormonalne prowadzące do bezpłodności u kobiet i mężczyzn;
- nowotwory (m.in. jelita grubego, piersi, endometrium).

19. Jak należy leczyć zespół metaboliczny?

Aby rozpoznać zespół metaboliczny, powinny być spełnione dowolne 3 z 5 następujących kryteriów:

- 1) zwiększony **obwód talii** (zależy od kraju pochodzenia i grupy etnicznej – w populacji europejskiej to ≥ 80 cm u kobiet i ≥ 94 cm u mężczyzn);
- 2) stężenie **triglicerydów** $> 1,7$ mmol/l (150 mg/dl) lub leczenie hipertriglicydemii;
- 3) stężenie **HDL-C** $< 1,0$ mmol/l (40 mg/dl) u mężczyzn i $< 1,3$ mmol/l (50 mg/dl) u kobiet lub leczenie tego zaburzenia lipidowego;
- 4) **ciśnienie tętnicze** skurczowe ≥ 130 mmHg lub rozkurczowe ≥ 85 mmHg albo leczenie rozpoznanego wcześniej nadciśnienia tętniczego;
- 5) stężenie **glukozy** w osoczu na czczo $\geq 5,6$ mmol/l (100 mg/dl) lub leczenie farmakologiczne cukrzycy typu 2.

Na pierwszy plan wysuwa się otyłość trzewna, z nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w obrębie sieci większej. Drugą pod względem częstości składową zespołu metabolicznego jest nadciśnienie tętnicze, a kolejna to zaburzenia lipidowe – dyslipidemia atero-genna (wysokie stężenie triglicerydów i niski cholesterol HDL). Nieleczony zespół metaboliczny prowadzi do

wystąpienia jawnej cukrzycy typu 2 (jeśli już nie jest ona jego składową) i przedwczesnego rozwoju miażdżycy. Postępowanie w zespole metabolicznym polega na leczeniu objawowym poszczególnych jego składowych. Leczeniem przyczynowym jest redukcja masy ciała oraz zwiększenie aktywności fizycznej, a u osób ze stanem przedcukrzycowym i z dużym ryzykiem rozwoju cukrzycy (szczególnie przy współistniejących: nieprawidłowej glikemii na czczo i nieprawidłowej tolerancji glukozy) należy rozważyć zastosowanie liraglutynu jako farmakologiczną prewencję cukrzycy i wsparcie w redukcji masy ciała.

20. Jak dobrać odpowiednią dietę pacjentowi w trakcie 10-minutowej wizyty w gabinecie lekarza POZ?

Dieta to słowo nie lubiane przez pacjenta. Wiąże się z przymusem, nakazem albo zakazem spożywania pewnych produktów. Zadaniem lekarza nie jest uczenie chorego układania jadłospisów, sztuki gotowania, technik kulinarnych... A jeśli pacjent tego wymaga (jak twierdzi: żeby mu było łatwiej), wówczas można zaproponować mu wizytę u dietetyka. Należałoby przy okazji wyjaśnić choremu, że leczenie żywieniowe jest przewlekłe – zwykle trwa wiele lat, nawet całe życie pacjenta. Sprawdzoną i skuteczną metodą jest edukowanie z zakresu dobrych nawyków żywieniowych i racjonalnego żywienia (jakości, ilości pożywienia i regularności posiłków) i można to rozłożyć w czasie.

Warto:

- podczas wizyty poprosić pacjenta o napisanie w gabinecie, co zwyczajowo spożywa w poszczególnych porach dnia (to forma dzienniczka żywieniowego), dopytać, czy podjada między posiłkami, ile wypija płynów w ciągu całego dnia, czy dojada, dokłada na talerz – następnie dokonać korekty;
- na kolejnej wizycie sprawdzić, co pacjentowi udało się zrobić (a czego nie) w ramach korekty zachowań

żywnościowych, i znowu skorygować błędy – ustalić z nim, jak mógłby to wykonać (podpowiadać, instruować, motywować);

- na następnej wizycie porozmawiać o szkodliwości tłuszczów i/lub cukrów w diecie pacjenta;
- na kolejnej wizycie opisać choremu, jak ma wyglądać jego talerz: ½ powinny stanowić warzywa, ¼ – białka (mięso, ryby, jaja lub strączki), ¼ – węglowodany (pieczywo, wyroby z mąki, kasze, ryż, makaron, ziemniaki).

Potem można rozmawiać o największych problemach pacjenta wiążących się z kupowaniem produktów, przygotowywaniem posiłków czy wielkością spożywanych porcji... Podczas każdej wizyty powinno się sprawdzić, co dotychczas pacjentowi udało się zrobić, i wyznaczyć cele krótkoterminowe do następnego spotkania. Potrzebne są tu obustronna motywacja i kierowanie się obraną strategią działania.

21. Jak odnieść się w gabinecie do różnych modnych diet, np. diety owocowo-warzywnej dr Dąbrowskiej? Czy stosowanie diety ketonowej ma uzasadnienie naukowe w leczeniu otyłości?

Wwytycznych postępowania w nadwadze i otyłości dla lekarzy POZ dotyczących osób dorosłych napisano: „Nadmiernie restrykcyjne i nie zrównoważone pod względem zawartości mikro- i makroskładników diety nie powinny być stosowane, ponieważ są one nieefektywne, a przy dłuższym stosowaniu mogą być szkodliwe dla zdrowia”. Trzeba mieć na uwadze to, że są to diety wykluczające pewne produkty, których brak może doprowadzić do niedoboru określonych składników pokarmowych i wynikających z tego powikłań (ich rodzaj, konsekwencje oraz czas pojawienia się bywają trudne do przewidzenia). Za przykład może posłużyć dieta owocowo-warzywna (nie ma na jej temat długoterminowych badań klinicznych). Również diety niskowęglowodanowe są dietami niedoborowymi, ubogimi w błonnik pokarmowy, z małą podażą witamin (zwłaszcza z grupy B), antyoksydantów, składników mineralnych (potasu, wapnia, magnezu,

miedzi) oraz flawonoidów, dostarczają natomiast nadmiernych ilości sodu, fosforu, żelaza i cynku. Niekiedy takie diety powodują bóle głowy, zmęczenie, senność czy nudności. Jeśli chodzi zaś o ich skuteczność, warto odnotować powszechne doświadczenie wielu osób, które nawet jeśli obserwują przejściowy efekt takiej diety, po jej zakończeniu wracają do swoich dawnych nawyków żywieniowych. Często powoduje to przyrost masy ciała nawet większy niż przed „odchudzaniem” (tzw. efekt jo-jo). Warto również pamiętać, że w leczeniu otyłości ważna jest nie tylko redukcja tkanki tłuszczowej, lecz także poprawa parametrów metabolicznych. Natomiast badania długoterminowe diet ketogenicznych (niskowęglowodanowych) wykazały zwiększenie ryzyka rozwoju miażdżycy (efekt proaterogeny), chorób wątroby i nerek (przez nadmierne spożywanie białka), kamicy nerkowej, dny moczanowej i osteoporozy, a nawet wzrost śmiertelności (ze wszystkich przyczyn) w populacji osób stosujących te diety.

22. Bardzo modna jest teraz dieta 8/16, tzn. 8 godzin jem, 16 godzin nie jem. Czy polecać ją pacjentom chorującym na otyłość?

Dieta 8/16 została stworzona przez Davida Zinchenkę i Petera Moore'a. Zakłada ona przede wszystkim, że organizm ludzki powinien przyjmować pokarmy w ściśle określonych ramach czasowych w ciągu doby. Okno żywieniowe, podczas którego jest dozwolone spożywanie dowolnych (ale sugerowane są pełnowartościowe) pokarmów, wynosi tutaj 8 godzin (np. od godz. 8 do 16, od 10 do 18 lub od 12 do 20). Pozostałe 16 godzin to czas postu, w trakcie którego można przyjmować jedynie neutralne płyny, takie jak woda czy herbata i kawa (bez dodatków). Wyznaczenie ściśle określonych pór spożywania posiłków ma za zadanie korzystnie wpłynąć na metabolizm i ułatwić redukcję masy ciała, a dodatkowo – wspomagać pracę układu pokarmowego oraz procesy **oczyszczania organizmu**. Ponadto każdego dnia powinno się odbyć 8-minutowy trening, który spotęguje efekty diety.

Dieta 8/16 na razie nie doczekała się randomizowanych badań klinicznych, więc lekarz, który opiera się na medycynie faktów, nie powinien jej polecać pacjentom. Należy pamiętać, że zalecana dieta

redukcyjna w leczeniu otyłości nie powinna być dietą odchudzającą, bo te są stosowane przez krótki okres, a wydaje się, że z diety 8/16 pacjent nie będzie korzystał przez długie lata. Wstępne obserwacje wykazują, że ten model żywienia nie jest w długookresowym ujęciu bardziej efektywny niż tradycyjne, powszechnie znane zasady diet redukcyjnych. Warto też powiedzieć, że każda dieta powinna być dobrana indywidualnie (należy wziąć pod uwagę m.in. stan zdrowia, wiek, aktywność danej osoby). Dieta 8/16 z pewnością spodoba się wszystkim, którzy nie lubią odmawiać sobie słodczy czy fast foodów, nie chcą liczyć kalorii ani nie lubią aktywności fizycznej (ta 8-minutowa z pewnością nie będzie efektywna). Zachęcające dla pacjenta są również obiecywane przez twórców rezultaty utraty masy ciała (to nawet 5 kg w ciągu tygodnia i 10 kg miesięcznie), a zgodnie z założeniami twórców dieta 8/16 przynosi efekty, nawet jeśli stosuje się ją tylko przez 3 dni w tygodniu. Jednak przecież każdy wie, że utrata masy ciała to efekt diety, w której zmienia się swoje złe nawyki żywieniowe, oraz ćwiczeń powyżej 30 minut dziennie. Zasadniczym minusem tego sposobu odżywiania jest właśnie liberalne podejście do jakości spożywanej żywności. Niesie ono za sobą ryzyko, że osoby, które skorzystają z tej diety, będą komponować swój jadłospis z produktów o wysokiej zawartości sodu, kwasów tłuszczowych nasyconych i trans oraz cukrów prostych. To z kolei może prowadzić do konsumpcji nadmiernej ilości energii, przez co leczenie stanie się utrudnione (warto tutaj zaznaczyć, że redukcja masy ciała zachodzi tylko pod

warunkiem wytworzenia deficytu energetycznego). Dodatkowo wysokie spożycie wymienionych składników pokarmowych wpływa niekorzystnie na stan zdrowia – zwiększa ryzyko chorób towarzyszących otyłości. Kolejną wadą tej diety to dla wielu osób trudność w zachowaniu 16-godzinnej przerwy postu. Ryzykowne może się okazać także skracanie okna żywieniowego do 4–6 godzin, aby osiągnąć szybsze i lepsze rezultaty redukcji (a to spowoduje niedobory żywieniowe, osłabienie odporności oraz doprowadzi do zaburzeń nastroju). Mogą pojawiać się również napady wilczego głodu, a przyjmowanie dużych porcji posiłków po dłuższym czasie głodówki łączy się nie rzadko ze skokami stężenia glukozy i insuliny we krwi. Poza tym długie przerwy między posiłkami sprzyjają tworzeniu kamieni żółciowych.

23. Czy głodówki lub stosowanie postu przerywanego (z uwzględnieniem deficytu w diecie) mogą przynieść jakieś dodatkowe korzyści w leczeniu otyłości?

Głodówka jako metoda lecznicza jest znana już od starożytności. Zalecali ją swym pacjentom Hipokrates, Galen czy Awicenna, a pościli m.in. Pitagoras, Hipokrates, Platon, Sokrates, Arystoteles. Powstrzymanie się od spożywania pokarmów może mieć także wymiar religijny, jak w przypadku chrześcijan lub muzułmanów. Obecna wiedza medyczna kwestionuje jednak zasadność i działanie terapeutyczne głodówek, długotrwały post nie jest zalecany, a dłuższe stosowanie głodówki może być wręcz szkodliwe dla zdrowia.

W trakcie głodówki w celu pozyskania energii początkowo dochodzi do spalania zapasów glikogenu, następnie białek i tłuszczów. Aminokwasy pochodzące z rozkładu białek krwi i tkanki mięśniowej są wykorzystywane w procesie glukoneogenezy, ale mimo to zwiększa się ryzyko hipoglikemii, na którą szczególnie wrażliwa okazuje się tkanka nerwowa. Ponadto β -oksydacja powoduje zwiększenie stężenia wolnych

kwasów tłuszczowych, a ketogeneza – ciał ketonowych we krwi. Wynikiem głodzenia prostego (tzw. niepowikłanego, gdy stopniowo zużywają się rezerwy białka i tłuszczu) mogą być zaburzenia na poziomie komórkowym, zaburzenia przemiany materii (która początkowo zwiększa się, ale po 2 dniach zaczyna się zmniejszać o 10–15%) oraz zaburzenia elektrolitowe. Długotrwałe głodzenie (> 72 godzin) może prowadzić do zaniku kosmków jelitowych, co z kolei może powodować przejściowy zespół złego wchłaniania i wystąpienie niedoborów pokarmowych. Nieznane są badania, które pokazałyby wyższość stosowania jednodniowych głodówek raz w tygodniu (a następnie powrotu do racjonalnej diety) nad zbilansowanymi dietami stosowanymi w celu zmniejszenia masy ciała i jej utrzymania. Poza tym w trakcie głodówek redukcja tkanki tłuszczowej odbywa się dopiero po wyczerpaniu zapasów glikogenu w mięśniach oraz początkowej utracie białek (do celów energetycznych), czyli po 24–48 godzinach głodzenia organizmu. Dodatkowa utrata tkanki tłuszczowej nie zdarza się zatem przy głodówkach jednodniowych.

24. Jaki ruch należy zalecać chorym na otyłość: aerobowy czy inny?

Obecnie pacjentom chorym na otyłość w każdym wieku zaleca się podejmowanie 30–60-minutowej aerobowej aktywności fizycznej o umiarkowanej intensywności (takiej jak szybkie chodzenie, pływanie, jazda na rowerze), jeśli to tylko możliwe – codziennie. Jednak w razie współistnienia u chorego dolegliwości z zakresu układu kostno-stawowego warto, aby o zaleconym wysiłku fizycznym wypowiedzieli się ortopeda lub fizjoterapeuta. W rekomendacjach kanadyjskich z 2020 r. można przeczytać, że:

- 1) Aerobową aktywność fizyczną (30–60 minut o umiarkowanej lub dużej intensywności przez większość dni w tygodniu) można rozważyć u dorosłych, którzy chcą:
 - a) zredukować masę ciała i utracić tkankę tłuszczową (redukcja trzewnej tkanki tłuszczowej brzusznej i tłuszczu ektopowego około serca, w wątrobie),
 - b) utrzymać trwałą redukcję masy ciała po jej uzyskaniu,
 - c) zwiększyć wydolność krążeniowo-oddechową i mobilność.
- 2) W przypadku osób dorosłych z nadwagą lub otyłością trening oporowy może sprzyjać utrzymaniu

- masy ciała albo niewielkiemu wzrostowi masy mięśniowej lub beztłuszczowej masy i mobilności.
- 3) Zwiększenie intensywności ćwiczeń, w tym trening interwałowy o wysokiej intensywności, może zwiększyć wydolność krążeniowo-oddechową i przyspieszyć osiągnięcie podobnych korzyści jak w przypadku ćwiczeń aerobowych o umiarkowanej intensywności.
 - 4) Dzięki regularnej aktywności fizycznej, z utratą masy ciała lub bez niej, można zredukować wpływ wielu czynników ryzyka kardiometabolicznego, do których należą m.in. hiperglikemia i insulinooporność, wysokie ciśnienie krwi, dyslipidemia.
 - 5) Regularna aktywność fizyczna może poprawić jakość życia oraz percepcję obrazu ciała, a ponadto zredukować zaburzenia nastroju (np. depresję, lęk).

Zgodnie z polskimi wytycznymi wysiłek fizyczny jest całkowicie przeciwwskazany w przypadku niewyrównanej niewydolności serca, niestabilnej choroby wieńcowej, niewydolności oddechowej oraz u chorych z zaburzeniami przewodnictwa i/lub zaburzeniami rytmu serca wywołanymi wysiłkiem. U osób otyłych z BMI > 40 kg/m² aktywność fizyczna powinna być podejmowana bardzo ostrożnie i pod nadzorem lekarza. U pozostałych chorych możliwa jest regularna aktywność fizyczna dostosowana do stanu zdrowia i wieku.

25. Czy istnieją dowody na skuteczność suplementów diety w terapii otyłości?

Suplementacja określonych witamin i składników mineralnych lub preparatów wieloskładnikowych może zostać zalecona przez lekarza w przypadku podejrzenia niedoborów składników odżywczych wynikających ze źle zbilansowanej diety.

Natomiast suplementacja diety w celu terapii otyłości zgodnie z wytycznymi kanadyjskimi z 2020 r. nie jest rekomendowana ze względu na jej nieskuteczność. Jakość danych została oceniona jako niska i niewystarczająca do przedstawienia jednoznacznych zaleceń w tym zakresie. W dostępnym piśmiennictwie nie odnaleziono dobrej jakości badań wskazujących na skuteczność jakiegokolwiek innego suplementu diety w odniesieniu do korzystnego wpływu na redukcję masy ciała. Suplementy wspomagające odchudzanie mają na celu poprawę metabolizmu i spalania tłuszczów w organizmie. Stwierdzono jednak, że stosowanie suplementów diety w niewielkim stopniu wpływa na zmniejszenie apetytu i utratę masy ciała, może za to powodować niepożądane objawy.

Bezpieczeństwo stosowania suplementów diety wspomagających odchudzanie zależy od ich właściwego dawkowania. Należy przy tym unikać niekorzystnych interakcji z lekami oraz stosować się do zaleceń specjalistów. W wytycznych kanadyjskich przedstawiono wymagania prawne i scharakteryzowano instytucje zajmujące się kontrolą suplementów diety.

W ciągu ostatnich kilkunastu lat opublikowano jednak wiele badań wskazujących na korzystny wpływ substancji naturalnych w regulowaniu gospodarki węglowodanowej. Co prawda zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę nie rekomendują suplementacji substancji odżywczych u pacjentów bez stwierdzonych niedoborów, ale badania kliniczne wykazują korzystny wpływ suplementów diety na insulinowrażliwość tkanek, redukcję masy ciała oraz poprawę parametrów gospodarki węglowodanowej. Wśród substancji naturalnych najczęściej używanych jako suplementy diety można wymienić: aloes, aronię, banabę, berberynę, chrom, cynamon, morwę białą, gurmar, kozieradkę pospolitą, zieloną herbatę, koenzym Q10, kwas liponowy, gorzki melon, mniszek lekarski, L-argininę oraz kakao. Warta podkreślenia jest rola banaby, berberyny i chromu.

26. Czy u osób z chorobą otyłościową należy suplementować większe dawki witaminy D?

Na podstawie badań stężenia 25(OH)D w surowicy u osób chorych na otyłość stwierdzono, że niedobór witaminy D jest w tej populacji bardzo częsty i sięga 55–97%. Witamina D rozpuszcza się w tłuszczach i magazynuje w tkance tłuszczowej. Przyпуска się, że jej zapasy u osób otyłych mogą być wystarczające i być może zmniejszone stężenie 25(OH)D u chorych na otyłość nie musi odzwierciedlać problemu klinicznego. Istnieją też obawy, że biodostępność tej witaminy może być zmniejszona. Niektórzy sugerują, by u osób z otyłością nie wykonywać rutynowo badań w kierunku niedoboru witaminy D.

Wiemy, że zmniejszona ekspozycja słoneczna skóry oraz zbyt mała podaż w diecie witaminy D dodatkowo prowadzą do niedoboru tej witaminy. Stąd jeśli w populacji ogólnej zaleca się suplementację witaminy D, powinno to również dotyczyć chorych na otyłość. Nie ma jednak powszechnie akceptowanych ustaleń co do optymalnej dawki. W Polsce zgodnie z wytycznymi dotyczącymi suplementacji witaminy D u osób chorych na otyłość zaleca się stosowanie preparatu cholekalcyferolu w dawce **1600–4000 IU/d**.

Chociaż liczne badania obserwacyjne wskazywały na związek niedoboru witaminy D ze zwiększonym ryzykiem występowania otyłości, insulinooporności, cukrzycy typu 2 i zespołu metabolicznego oraz sugerowały związek przyczynowo-skutkowy, to dotychczas w żadnym badaniu z randomizacją nie wykazano, by suplementacja witaminy D zapobiegała przyrostowi masy ciała, zaburzeniom tolerancji glukozy czy występowaniu zdarzeń sercowo-naczyniowych. Natomiast po operacji bariatrycznej zaleca się stosowanie witaminy D w większych dawkach, gdyż u części chorych może się ona gorzej wchłaniać.

27. Czy są jakieś probiotyki, które należy zalecać pacjentom z otyłością?

Informacja, że mikrobiota jelitowa różni się u osób szczupłych i otyłych, sprawiła, że rozpoczęto badania nad stosowaniem celowanych rodzajów szczepów bakteryjnych w profilaktyce i leczeniu otyłości oraz chorób współistniejących. Wykazano, że korzystny wpływ w tym zakresie mają szczególnie bakterie z rodzaju *Lactobacillus* oraz *Bifidobacterium*. Co najważniejsze, zmniejszają one intensywność stanu zapalnego w jelicie, poprawiają funkcjonowanie bariery jelitowej oraz redukują masę ciała i pozwalają ją utrzymać (jest to niewielkie zmniejszenie masy ciała). Stwierdzono, że *Bifidobacterium* przyczynia się do zwiększenia ekspresji genów kodujących białka połączeń ścisłych pomiędzy enterocytami. *Lactobacillus* wpływa z kolei na zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej trzewnej i rozmiary adipocytów, poprawia wrażliwość na insulinę, oddziałuje na wydzielanie leptyny i syntezę kwasów tłuszczowych, jak również hamuje aktywność lipazy lipoproteinowej. Dlatego w leczeniu otyłości i zaburzeń metabolicznych warto skorzystać z probiotyków, czyli żywych bakterii o korzystnym wpływie na zdrowie człowieka. Najaktywniejsze metabolicznie gatunki bakterii to: *Lactobacillus salivarius*, *Lactobacillus paracasei*, *Lactobacillus reuteri*, *Lactobacillus plantarum*, *Lactobacillus gasseri*, *Bifidobacterium lactis*. Działanie

probiotyków jest swoiste dla danego szczepu i ich zastosowanie powinno zostać poprzedzone odpowiednimi badaniami klinicznymi. Warto pamiętać, że głównymi celami podawania probiotyków czy synbiotyków u osób z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej są: ich korzystny wpływ na procesy metaboliczne, zmniejszenie stanu zapalnego w ustroju oraz przywrócenie prawidłowej pracy bariery jelitowej. Nadal jednak trwają badania nad określeniem wskazań, kryteriów ich podania, dawki, czasu stosowania. Badacze stawiają sobie zatem pytanie, jak indywidualizować dobór probiotyku. Ukazały się pierwsze publikacje dotyczące korzystnego wpływu probiotyku wieloszczepowego Sanprobi Barrier na parametry kardiometaboliczne u kobiet okołomenopauzalnych z chorobą otyłościową oraz probiotyku wieloszczepowego VSL#3 na poprawę insulinowrażliwości i w niealkoholowym stłuszczeniu wątroby.

28. Jak uniknąć efektu jo-jo?

Otyłość jest chorobą przewlekłą bez tendencji do samoistnego ustępowania. Leczenie otyłości, jak każdej choroby przewlekłej, powinno być długotrwałe. Pacjenta już na pierwszej wizycie należy poinformować, że nieleczona choroba otyłościowa postępuje, a przerwanie leczenia może skutkować jej powrotem – zwykle zaś kończy się to efektem jo-jo (czyli chudnięciem i przybieraniem na wadze), którego główną przyczyną jest wybieranie zbyt restrykcyjnych diet nienadających się do stosowania przez dłuższy czas. Tak więc efekt jo-jo wystąpi zawsze wtedy, gdy po podjęciu terapii otyłości chory zaprzestanie leczenia (wróci do swoich starych nawyków żywieniowych i/lub zmniejszy aktywność fizyczną, i/lub zbyt wcześnie zakończy farmakoterapię). Ważne jest więc przekazanie pacjentowi informacji, że dieta jest tylko początkiem zmiany stylu życia i aby utrzymać wyniki tego leczenia, chory już nigdy nie może powrócić do dawnych nawyków żywieniowych. Pacjent powinien się o tym dowiedzieć zarówno przed podjęciem leczenia otyłości, jak i po jego zakończeniu. Osoba leczona z powodu nadwagi bądź otyłości nigdy nie powinna najadać się do syta. Podobnie istotne jest utrzymanie odpowiedniego poziomu aktywności fizycznej jako elementu zdrowego stylu życia – jej zmniejszenie lub zaniechanie doprowadzi do stopniowego zwiększania

masy ciała (jeśli nie będzie się to wiązało ze zmniejszeniem kaloryczności diety proporcjonalnie do zapotrzebowania). Jeśli jednak pacjent świadomie rezygnuje z aktywności fizycznej, należy mu zalecić zmniejszenie wartości energetycznej diety.

Ważnym elementem postępowania jest też regularna kontrola masy ciała (raz w tygodniu). Jeśli masa ciała zwiększa się w kolejnych pomiarach 2–3-tygodniowych, oznacza to, że pacjent ma źle dobraną dietę i/lub jest zbyt mało aktywny fizycznie (zakładając, że przestrzega zaleceń). Otyłość jest chorobą przewlekłą i podobnie jak np. cukrzyca lub nadciśnienie tętnicze wymaga stałej kontroli, wsparcia i motywacji do leczenia.

29. Czy otyłość brzuszna jest jednoznaczna z rozpoznaniem stłuszczenia wątroby?

Niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby (NAFLD) to stłuszczenie wątroby stwierdzone w badaniu obrazowym lub histologicznym bez przyczyn wtórnego stłuszczenia (takich jak nadużywanie alkoholu, przewlekłe przyjmowanie leków powodujących stłuszczenie lub wrodzone choroby monogenowe). Istnieje ścisła zależność między NAFLD a zespołem metabolicznym i jego składowymi (uważa się, że NAFLD jest pierwszym objawem insulinooporności, gdyż oporność tkanek na insulinę oraz zaburzenia regulacji adiponektyny odgrywają główną rolę w patogenezie tego stłuszczenia). NAFLD występuje u mniej więcej 50% osób otyłych, ale już u > 95% chorych na otyłość olbrzymią, leczonych bariatrycznie, u 60–70% chorych na cukrzycę typu 2, u 69% chorych z hiperlipidemią. Tak więc samo stwierdzenie otyłości brzusznej wydaje się niewystarczające do postawienia rozpoznania NAFLD. Poza tym należy dodać, że przy otyłości centralnej (brzusznej) obserwuje się dwa fenotypy: znacznie częściej fenotyp TOFI (ang. *thin outside fat inside*, szczupły zewnątrznie, otyły wewnątrznie) oraz rzadziej FOTI (ang. *fat outside thin inside*, otyły zewnątrznie, szczupły wewnątrznie). Fenotyp TOFI

gromadzi zapasy energii głównie w tkance tłuszczowej trzewnej, a małe ilości – w tkance tłuszczowej podskórnej, z kolei fenotyp FOTI odwrotnie – gromadzi mniej tkanki tłuszczowej wisceralnej. Stwierdzenie otyłości brzusznej i ocena obwodu w talii nie różnicują tych dwóch fenotypów otyłości (a powikłania metaboliczne występują w przypadku TOFI).

W rozpoznaniu NAFLD złotym standardem jest badanie histologiczne wycinka wątroby. Preferowanym badaniem jest natomiast badanie obrazowe **USG** (tomografia komputerowa czy rezonans magnetyczny są używane rzadko ze względu na ograniczoną dostępność). Warto też wykonać pacjentowi badania laboratoryjne ALT i AST (zwykle obserwuje się niewielkie lub umiarkowane zwiększenie ich aktywności, ale **wskaźnik AST/ALT < 1** wskazuje na NAFLD), lipidogram (dyslipidemia występuje u 25–75% chorych), a także dokonać oceny stanów przedcukrzycowych (ponieważ często występują hiperglikemia lub nieprawidłowa tolerancja glukozy).

30. Jakie badania dodatkowe należy wykonać u pacjenta przed rozpoczęciem farmakoterapii otyłości?

Według kryteriów WHO samo stwierdzenie otyłości (przy BMI > 30 kg/m²), w przypadku gdy wcześniejsze leczenie nefarmakologiczne (zastosowanie indywidualnie dobranej diety i zwiększenie aktywności fizycznej) okazało się nieskuteczne, jest wskazaniem do rozpoczęcia leczenia farmakologicznego. Podczas wybierania obecnie dostępnych na polskim rynku leków do wspomaganie leczenia otyłości (takich jak orlistat, naltrekson + bupropion, liraglutyd) zawsze należy sprawdzić, jakie są przeciwwskazania do zastosowania danego leku. Jeśli są to np. stany niewydolności wątroby, warto u pacjenta oznaczyć AST, ALT, GGTP, niewydolność nerek – należy oznaczyć kreatyninę, mocznik, eGFR, a ponieważ redukcja masy ciała może również obniżyć stężenie glikemii na czczo, warto znać jej wyjściowe stężenie w surowicy.

W przypadku włączania farmakoterapii przy BMI ≥ 27 kg/m² zaleca się stwierdzenie co najmniej 1 choroby będącej powikłaniem otyłości (np. nadciśnienia,

cukrzycy typu 2, hiperlipidemii, PCOS, zespołu bezdechu sennego i innych). Warto wówczas wykonać diagnostykę tych chorób.

31. Jak dawkuje się Saxendę? Czy trzeba zwiększać dawkę co tydzień i ostatecznie dojść do 3 mg?

Zgodnie z informacją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego terapię Saxendą rozpoczyna się od dawki 0,6 mg raz na dobę. Aby poprawić tolerancję leku przez przewód pokarmowy, dawkę należy stopniowo zwiększać o 0,6 mg na dobę, w odstępach wynoszących co najmniej tydzień, aż do dawki wynoszącej 3 mg raz na dobę – zgodnie z poniższą tabelą (dobowe dawki większe niż 3 mg nie są zalecane). Tak wyglądał schemat zwiększania dawki w protokołach badań klinicznych określających skuteczność i bezpieczeństwo leku. Ich wyniki stały się podstawą do rejestracji Saxendy przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA). U większości pacjentów chorujących na otyłość proponowany schemat jest optymalnym rozwiązaniem. Zdarzają się jednak sytuacje, w których ze względu na gorszą tolerancję leku warto wydłużyć czas stosowania poszczególnych pośrednich dawek, co jest zresztą zgodne z rekomendacją, która wskazuje na co najmniej tygodniowy odstęp między wprowadzaniem kolejnych dawek. Czas, w którym osiąga się dawkę 3 mg, może zostać wówczas

znacznie wydłużony. Należy podkreślić, że brak możliwości osiągnięcia docelowej 3-miligramowej dawki leku w dłuższej perspektywie czasu z powodu złej tolerancji wyższych dawek leku nie powinien być jedyną podstawą do zaprzestania stosowania terapii Saxendą. Ważniejsze są korzyści kliniczne obserwowane u konkretnego pacjenta. W odróżnieniu od innych leków zarejestrowanych do leczenia otyłości korzyści kliniczne Saxendy często przekraczają znacznie te związane jedynie z efektem redukcji masy ciała. Podobnie zresztą u części pacjentów nie osiąga się docelowej dawki m.in. statyny czy inhibitora ACE, ale ze względu na szereg korzyści związanych z ich stosowaniem terapię kontynuuje się z wykorzystaniem mniejszej dawki.

Druga sytuacja, w której osiągnięcie docelowej dawki może zostać istotnie przesunięte w czasie, dotyczy chorych, u których efekt terapeutyczny leku jest bardzo dobry już przy wykorzystaniu mniejszych dawek.

Tabela. Harmonogram zwiększania dawki Saxendy

	Dawka dobowa mg	Tygodnie
Zwiększenie dawki (4 tygodnie)	0,6	1
	1,2	1
	2,8	1
	2,4	1
Dawka podtrzymująca	3,0	

32. Jak długo można stosować Saxendę?

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego **nie istnieją ograniczenia co do czasu trwania terapii otyłości z zastosowaniem Saxendy**, np. w badaniu SCALE PREDIABETES obserwowano pacjentów poddanych 3-letniej terapii.

Warto podkreślić, że **krótkotrwałe stosowanie farmakoterapii (3–6 miesięcy) nie przynosi długotrwałych korzyści zdrowotnych i nie jest rekomendowane**. Dlatego podczas podejmowania decyzji o zastosowaniu farmakoterapii należy planować jej dłuższe stosowanie – przez co najmniej 12 miesięcy. Aktualnie uważa się, że farmakoterapię powinno się stosować tak długo, jak długo jest ona skuteczna i dobrze tolerowana, ponieważ otyłość jest chorobą przewlekłą.

Istotny jest moment, w którym podejmuje się decyzję o kontynuowaniu terapii farmakologicznej otyłości na podstawie oceny skuteczności leczenia. Zgodnie z aktualnymi rekomendacjami potwierdzeniem skuteczności farmakoterapii jest redukcja wyjściowej masy ciała o $\geq 5\%$ podczas 3-miesięcznego leczenia z zastosowaniem leku w dawce terapeutycznej. Należy jednak zaznaczyć, że farmakoterapia może również służyć do utrzymania zredukowanej masy ciała uzyskanej wcześniej dzięki postępowaniu niefarmakologicznemu.

Każdorazowo, gdy stwierdza się nieskuteczność farmakoterapii, należy wykluczyć potencjalne przyczyny niesatysfakcjonujących wyników, m.in.:

- niestosowanie się do zaleceń nefarmakologicznych;
- 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 o $\geq 5\%$ wyjściowej masy i wykluczono wszystkie potencjalne przyczyny nieskuteczności terapii, należy rozważyć wykorzystanie innego leku. Argumentem za utrzymaniem Saxendy pomimo braku spadku masy ciała o $\geq 5\%$ są potwierdzone w trakcie terapii korzyści w zakresie kontroli chorób i zaburzeń towarzyszących otyłości, czyli m.in. lepsza kontrola nadciśnienia tętniczego, cukrzycy, a także zaburzeń lipidowych.

33. Jaka będzie skuteczność działania Saxendy, jeśli pacjent zechce po nią sięgnąć ponownie po przerwie w stosowaniu?

Trudno jednoznacznie odpowiedzieć na to pytanie, ponieważ **nie były prowadzone żadne badania, które oceniłyby skuteczność Saxendy po jej ponownym włączeniu.** W praktyce klinicznej zdarzają się pacjenci, którzy z różnych powodów przejściowo odstawili leczenie farmakologiczne. Wśród nich są zarówno tacy, którzy zrezygnowali z leku po krótkim okresie stosowania, jak i tacy, którzy byli nim leczeni bardzo długo. Za każdym razem przy ponownym włączeniu Saxendy należy ocenić kryteria do ponownego rozpoczęcia terapii farmakologicznej, przeanalizować przyczyny przerywania stosowania leku oraz profil bezpieczeństwa terapii, określić czas, który upłynął od ostatniej dawki leku, a ponadto zweryfikować stosowanie się pacjenta do zaleceń dietetycznych i programu aktywności fizycznej. Jeśli od ostatniego podania leku upłynął dłuższy czas, terapię rozpoczyna się od dawki 0,6 mg.

Jeśli choremu zdarzy się pominąć dawkę, a nie upłynęło jeszcze 12 godzin od ustalonej pory podawania leku, należy ją przyjąć możliwie jak najszybciej.

Jeśli do podania następnej dawki pozostało mniej niż 12 godzin, należy opuścić pominiętą dawkę i następną dawkę przyjąć zgodnie z wcześniej ustalonym schematem dawkowania raz na dobę. Nie należy przyjmować dodatkowej dawki ani zwiększać dawki następnego dnia, żeby uzupełnić dawkę pominiętą.

34. Jak długa może być przerwa w stosowaniu leku Saxenda niewymagająca ponownego rozpoczęcia terapii?

Zgodnie z zaleceniami protokołu jednego z badań rejestracyjnych SCALE u pacjentów stosujących docelową dawkę liraglutylu wynoszącą 3 mg **rekomendowano ponowne rozpoczęcie terapii od dawki 0,6 mg, jeśli przerwa w leczeniu wynosiła ≥ 3 dni.** W późniejszych badaniach klinicznych, w których liraglutyl był stosowany jako komparator, ponownie granica 3 następujących po sobie dni stanowiła podstawę do rozważenia, czy należy podjąć terapię na nowo – pozostawiono to do decyzji badacza. Takie postępowanie, którego bezpieczeństwa i skuteczności dowiedziono w badaniach klinicznych, wydaje się optymalną opcją w codziennej praktyce klinicznej.

35. Jak złagodzić podrażnienie w miejscu wkłucia przy podawaniu leku Saxenda?

Wśród potencjalnych działań niepożądanych związanych ze stosowaniem Saxendy są reakcje w miejscu wstrzyknięcia. Zgodnie z informacją zawartą w charakterystyce produktu leczniczego występują one w dość szerokim zakresie u więcej niż 1 pacjenta na 100, ale u mniej niż 1 na 10. Reakcje te były zwykle łagodne, miały przemijający charakter i w większości przypadków ustępowały w czasie dalszego leczenia. Doświadczenie kliniczne autora wskazuje na obecność zgłaszanych przez pacjenta „podrażnień w miejscu wkłucia” u bardzo niewielkiej liczby pacjentów: 1–2 na 100 leczonych. Do najczęściej obserwowanych przez pacjentów objawów miejscowych należą: zasinienie, ból, podrażnienie, swędzenie i wysypka. W większości przypadków nie są one istotne klinicznie i nie stanowią przeciwwskazania do kontynuowania terapii. Rekomendowane metody, które istotnie zmniejszają lub całkowicie eliminują dolegliwości, to: **używanie nowej igły przy każdej iniekcji, odkażanie miejsca wkłucia przed podaniem leku, zmiana miejsca podawania leku, nieznaczne zwiększanie temperatury leku przez wcześniejsze wyciągnięcie pena z lodówki i pozostawienie w temperaturze pokojowej na kilka**

lub kilkanaście minut przed zaplanowaną iniekcją.

Rzadko jest konieczne wykorzystanie miejscowo stosowanych substancji o charakterze przeciwzapalnym czy łagodzących świąd. U pacjentów z wysypką i/lub świądem można rozważyć np. miejscowe zastosowanie Fenistilu.

36. Jakie są efekty stosowania Saxendy u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 1 i cukrzycą typu 3?

Przedrejestracyjne badania kliniczne Saxendy zostały przeprowadzone w różnych grupach pacjentów chorujących na otyłość. W przypadku cukrzycy bezpieczeństwo i skuteczność leku były oceniane u osób chorujących na cukrzycę typu 2, u których potwierdzono szereg korzyści klinicznych.

Saxenda może być stosowana w celu redukcji masy ciała u pacjentów chorujących na cukrzycę. Współwystępowanie cukrzycy typu 1 lub cukrzycy typu 3 nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania Saxendy, jeśli istnieją przesłanki do podjęcia farmakoterapii nadmiernej masy ciała, tj. wiek > 18. roku życia, BMI ≥ 30 kg/m² lub ≥ 27 kg/m² z przynajmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała, np. zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (stanem przedcukrzycowym lub cukrzycą typu 2), nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią lub obturacyjnym bezdechem sennym, w połączeniu z dietą o obniżonej kaloryczności i zwiększonym wysiłkiem fizycznym.

W metaanalizie badań dotyczących **zastosowania liraglutylu u osób z cukrzycą typu 1** zaobser-

wowano znaczące zmniejszenie masy ciała – do 4,87 kg po zastosowaniu liraglutytu w dawce 1,8 mg (95% CI od -5,31 do -4,43, I2 = 0%), a także zmniejszenie całkowitej dobowej dawki insuliny, spowodowane głównie obniżeniem zapotrzebowania na insulinę w bolusie. Liraglutyd zmniejszył w sposób nieistotny prawdopodobieństwo wystąpienia ciężkiej hipoglikemii, ale istotnie zwiększył prawdopodobieństwo wystąpienia niepożądanych zdarzeń żołądkowo-jelitowych. Nie stwierdzono związku z cukrzycową kwasicą ketonową ani nowotworami złośliwymi.

Rozpoczynając stosowanie liraglutytu u pacjentów leczonych dotychczas insuliną, należy rozważyć zmniejszenie jej dawki, aby obniżyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Wskazana jest też częstsza kontrola glikemii, zwłaszcza w początkowym okresie leczenia. Jednocześnie bardzo wyraźnie należy podkreślić, że Saxenda nie może być traktowana jako zamiennik insuliny u pacjentów z cukrzycą. U chorych zależnych od insuliny notowano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej po gwałtownym przerwaniu podawania insuliny lub zmniejszeniu jej dawki.

37. Czy można łączyć Saxendę z metforminą (i w jakiej dawce)?

To bardzo dobre połączenie, często wykorzystywane w codziennej praktyce klinicznej. Metformina jest stosowana zarówno u pacjentów chorujących na cukrzycę lub ze stanem przedcukrzycowym, jak i u pacjentek z zespołem policystycznych jajników. Nowoczesna farmakoterapia otyłości powinna wpływać na zmniejszenie ryzyka rozwoju powikłań oraz korzystnie modyfikować choroby i zaburzenia, które potwierdzono u osoby chorującej na otyłość. Oczywiście korzyści w tym zakresie, zgodnie z wymogami medycyny opartej na dowodach (ang. *evidence-based medicine*, EBM), muszą być rzetelnie udokumentowane na podstawie wyników pochodzących z randomizowanych badań klinicznych kontrolowanych placebo. Saxenda zastosowana u pacjentów spełniających kryteria do rozpoczęcia farmakoterapii otyłości przynosi również korzyści u osób ze współwystępującymi cukrzycą typu 2 lub stanem przedcukrzycowym, a także u kobiet z rozpoznaniem PCOS. Wiele obserwowanych korzystnych efektów, w odróżnieniu od pozostałych leków zarejestrowanych do leczenia otyłości, wykracza poza te związane jedynie ze spadkiem masy ciała.

Liraglutyd pobudza wydzielanie insuliny i hamuje wydzielanie glukagonu w sposób zależny od stężenia

glukozy w efekcie prowadząc do normalizacji podwyższonego stężenia glukozy we krwi na czczo i po posiłku. Efekt zależny od stężenia glukozy jest silniej wyrażony u pacjentów w stanie przedcukrzycowym lub z cukrzycą w porównaniu z osobami z normoglikemią. Co więcej, wyniki badań klinicznych wskazują na to, że liraglutyd poprawia i podtrzymuje czynność komórek β trzustki, co wykazano na podstawie badań z wykorzystaniem homeostatycznego modelu oceny funkcji komórek β (HOMA-B) i stosunku proinsuliny do insuliny.

Zgodnie z obowiązującymi zaleceniami nie istnieją przeciwwskazania do łączonej terapii metforminą i Saxendą. **Nie jest również konieczna modyfikacja dawki metforminy.** Ta skojarzona terapia ma wiele zalet, jest bezpieczna, a ponadto nie zwiększa ryzyka hipoglikemii.

38. Czy można stosować lek Saxenda u pacjenta, który przyjmuje insulinę?

Tak, to bardzo dobra opcja terapeutyczna. W badaniach klinicznych potwierdzono wiele korzyści z leczenia Saxendą pacjentów chorujących na otyłość ze współistniejącą cukrzycą. Należą do nich m.in.: **redukcja masy ciała, zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej, poprawa wyrównania glikemii, możliwość zmniejszenia dawek insuliny i doustnych leków hipoglikemicznych, korzystny wpływ na parametry gospodarki lipidowej i wartości ciśnienia tętniczego.**

Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami, rozpoczynając stosowanie Saxendy, należy rozważyć zmniejszenie dawki podawanej jednocześnie insuliny lub substancji zwiększających wydzielanie insuliny (takich jak pochodne sulfonylomocznika), aby zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Zaleca się również samodzielne kontrolowanie stężenia glukozy we krwi przez pacjenta w celu ewentualnego skorygowania dawki insuliny lub substancji zwiększających wydzielanie insuliny.

39. Czy można łączyć leczenie Saxendą z intensywną insulinoterapią?

Intensywna insulinoterapia u pacjentów chorujących na otyłość i cukrzycę typu 2 nie stanowi przeciwwskazania do włączenia Saxendy. Liraglutyd w dawce 3 mg, który w dawkach 1,2 mg oraz 1,8 mg jest zarejestrowany do leczenia cukrzycy typu 2, wykazuje więcej korzyści niż tylko tę dotyczącą redukcji masy ciała. Lepszą kontrolę glikemii obserwuje się również u pacjentów, u których spadek masy ciała jest niewielki. Dzięki zastosowaniu farmakoterapii w leczeniu otyłości możliwe staje się zmniejszenie dawek leków hipoglikemicznych. **Dodanie Saxendy do intensywnej insulinoterapii bez wątpienia ułatwi optymalne wyrównanie metaboliczne cukrzycy oraz pozwoli na zmniejszenie dawek stosowanej insuliny.**

Jednocześnie bardzo wyraźnie należy podkreślić, że Saxenda nie może być traktowana jako zamiennik insuliny u pacjentów z cukrzycą. U chorych zależnych od insuliny notowano występowanie cukrzycowej kwasicy ketonowej po gwałtownym przerwaniu podawania insuliny lub zmniejszeniu jej dawki.

Rozpoczynając stosowanie Saxendy, należy rozważyć zmniejszenie dawki podawanej jednocześnie insuliny lub substancji zwiększających wydzielanie insuliny (takich jak pochodne sulfonylomocznika), aby

zmniejszyć ryzyko wystąpienia hipoglikemii. Samodzielne kontrolowanie przez pacjenta stężenia glukozy we krwi jest konieczne w celu ewentualnego skorygowania dawki insuliny lub substancji zwiększających wydzielanie insuliny.

40. Czy terapia otyłego pacjenta bez zaburzeń gospodarki węglowodanowej nie przyczynia się do występowania hipoglikemii?

W badaniach klinicznych z udziałem osób z nadwagą lub chorujących na otyłość bez cukrzycy typu 2 leczonych Saxendą w połączeniu z dietą i wysiłkiem fizycznym nie odnotowano żadnego przypadku ciężkiej hipoglikemii (wymagającej pomocy osób trzecich). Objawy hipoglikemii zgłosiło 1,6% pacjentów leczonych Saxendą i 1,1% przyjmujących placebo, jednak zdarzeń tych nie potwierdzono pomiarami stężenia glukozy we krwi. W większości przypadków hipoglikemia miała łagodne nasilenie.

Należy zaznaczyć, że zaburzenia gospodarki węglowodanowej, które nie spełniają jeszcze kryteriów rozpoznania cukrzycy, dotyczą znacznej części populacji pacjentów chorujących na otyłość. Bardzo często w praktyce klinicznej obserwuje się insulinoporność i towarzyszącą jej hiperinsulinemię, a u wielu pacjentów jest obecny stan przedcukrzycowy, czyli nieprawidłowa glikemia na czczo i/lub nieprawidłowa tolerancja glukozy. We wszystkich wspomnianych zaburzeniach znacznie częściej niż w populacji ogólnej jest widoczna tendencja do reaktywnej hipoglikemii

związanej z nieadekwatnym poposiłkowym wyrzutem insuliny w następstwie insulinooporności z objawami typowymi dla hipoglikemii. Świadomość niezwykle silnego związku przyczynowo-skutkowego między otyłością a zaburzeniami gospodarki węglowodanowej jest powodem, dla którego Polskie Towarzystwo Diabetologiczne rekomenduje przeprowadzanie co roku, niezależnie od wieku, badań przesiewowych w kierunku cukrzycy u osób z nadwagą lub chorujących na otyłość.

41. Czy można stosować Saxendę u pacjentów z porfirią i hemochromatozą?

Zarówno porfiria, jak i hemochromatoza nie stanowią przeciwwskazania do zastosowania Saxendy u pacjentów chorujących na otyłość, u których zaleca się leczenie farmakologiczne otyłości.

Oczywiście przed rozpoczęciem terapii Saxendą jest konieczne przeanalizowanie wszystkich potencjalnych sytuacji klinicznych, które mogłyby wpłynąć na bezpieczeństwo stosowanej terapii. Należą do nich m.in. zaburzenia funkcji wątroby, obserwowane u pacjentów chorujących zarówno na porfirię, jak i na hemochromatozę. Zgodnie z rekomendacjami Saxenda nie jest zalecana u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, a oprócz tego należy zachować ostrożność podczas stosowania tego leku u chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby. Podobnej analizy wymagają inne potencjalne kliniczne następstwa porfirii i hemochromatozy.

42. Czy Saxenda indukuje zapalenie trzustki? Jaki jest jej wpływ na trzustkę?

Zapalenie trzustki nie było często zgłaszane u pacjentów leczonych Saxendą. W badaniach klinicznych odnotowano zaledwie kilka przypadków ostrego zapalenia trzustki podczas stosowania liraglutynu, a częstość występowania tego działania niepożądanego w charakterystyce produktu leczniczego szacuje się w zakresie od $\geq 1/1000$ do $< 1/100$. Jednak ponieważ w dotychczasowych obserwacjach dotyczących agonistów receptora GLP-1 powiązano ich stosowanie z ryzykiem rozwoju ostrego zapalenia trzustki, dla zachowania pełnego profilu bezpieczeństwa w trakcie leczenia Saxendą pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach ostrego zapalenia trzustki, takich jak silne i uporczywe bóle brzucha mogące promieniować do pleców, a także nudności i wymioty. Takie postępowanie dotyczy również wszystkich zarejestrowanych do leczenia cukrzycy analogów GLP-1. W przypadku podejrzenia zapalenia trzustki należy zaprzestać stosowania liraglutynu, skontaktować się z lekarzem, a po potwierdzeniu ostrego zapalenia trzustki nie powinno się wznowiać leczenia liraglutynem. Trzeba zachować ostrożność u pacjentów z zapaleniem trzustki w wywiadzie. U części chorych leczonych Saxendą

obserwuje się również nieistotny klinicznie, najczęściej przejściowy wzrost stężenia enzymów trzustkowych – lipazy i amylazy. **Mechanizm odpowiedzialny za wzrost enzymów trzustkowych, a także za obserwowane zapalenia trzustki u pacjentów leczonych liraglutydem nie jest znany.** U części chorych, których przypadki poddano analizie, ale nie u wszystkich, u których wystąpiło ostre zapalenie trzustki, potwierdzono obecność kamicy żółciowej.

43. Czy Saxenda powoduje kamice żółciową i zapalenie pęcherzyka żółciowego?

W badaniach klinicznych dotyczących kontroli masy ciała obserwowano częstsze występowanie kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego u pacjentów stosujących liraglutyd niż u osób przyjmujących placebo. Częstość występowania kamicy żółciowej zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego określono w zakresie od $\geq 1/100$ do $< 1/10$. Możliwe zwiększenie 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 liraglutynu. Kamica żółciowa i zapalenie pęcherzyka żółciowego mogą wiązać się z koniecznością hospitalizacji i cholecystektomii. Pacjentów należy poinformować o charakterystycznych objawach kamicy żółciowej i zapalenia pęcherzyka żółciowego.

Należy podkreślić, że kamica żółciowa jest jednym z typowych powikłań otyłości. Zwiększone ryzyko wystąpienia tej choroby i jej klinicznych konsekwencji, m.in. zapalenia pęcherzyka żółciowego, jest obserwowane w czasie leczenia otyłości zarówno niefarmakologicznego, jak i farmakologicznego.

Wśród wielu analizowanych czynników wpływających na rozwój kamicy żółciowej wymienia się m.in. zmniejszenie ilości przyjmowanych posiłków (szczególnie tłuszczowych) oraz zmniejszenie liczby bodźców, które powodują obkurczanie pęcherzyka żółciowego, co prowadzi do zwiększenia się litogeniczności żółci.

44. Czy przyjmowanie Saxendy może mieć wpływ na powstawanie nowotworów tarczycy?

Dane niekliniczne wynikające z konwencjonalnych badań farmakologicznych dotyczących bezpieczeństwa, badań toksyczności po podaniu wielokrotnym lub genotoksyczności nie ujawniają szczególnego zagrożenia dla człowieka.

W dwuletnich badaniach nad rakotwórczością u szczurów i myszy wykryto jedynie niestanowiące zagrożenia dla życia guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. Guzów tych nie zaobserwowano u małp, którym podawano lek przez 20 miesięcy. Wyniki otrzymane u gryzoni są skutkiem niegenotoksycznego, specyficznego mechanizmu, w którym pośredniczy receptor GLP-1, który wykazuje szczególną wrażliwość u gryzoni. Stymulacja receptorów dla GLP-1 na komórkach C tarczycy wywołuje inne efekty wewnątrzkomórkowe w komórkach gryzoni, a inne – w ludzkich. Podczas gdy komórki gryzoni reagują na stymulację receptorów GLP-1 wzrostem stężenia cAMP i idącym za nim wyrzutem kalcytoniny oraz odpowiedzią proliferacyjną (co prowadzi do hiperplazji, gruczolaka, a nawet raka rdzeniastego), ludzkie komórki C wykazują znacznie

niższą ekspresję receptorów dla GLP-1 (a przyłączenie liganda nie powoduje zwiększenia poziomu cAMP) i nie wydzielają kalcytoniny w odpowiedzi na pobudzenie receptorów GLP-1 – nawet po długotrwałej stymulacji.

45. Jaki jest wpływ liraglutylu na tarczycę i czy można go stosować u pacjentów z chorobą Hashimoto i guzkami tarczycy?

Dyskusja nad wpływem liraglutylu na tarczycę i ewentualnymi potencjalnymi ograniczeniami stosowania Saxendy u pacjentów chorujących na otyłość ze współistniejącą chorobą Hashimoto i/lub guzkami tarczycy wynika z obserwacji pochodzących z badań przedklinicznych u myszy. Wykryto u nich niestanowiące zagrożenia dla życia guzy tarczycy wywodzące się z komórek C. U szczurów poziom dawkowania bez obserwowanego szkodliwego skutku nie został określony. Guzów tych nie zaobserwowano u małp, którym podawano lek przez 20 miesięcy. Wyniki otrzymane u gryzoni są skutkiem niegenotoksycznego, specyficznego mechanizmu, w którym pośredniczy receptor GLP-1 – gryzonie są na ten receptor szczególnie wrażliwe. **U ludzi wpływ liraglutylu na komórki C jest nieistotny klinicznie, co potwierdzono w licznych analizach dotyczących również innych analogów GLP-1 zarejestrowanych do leczenia cukrzycy.**

Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami nie ma potrzeby rutynowego wykonywania badań w kierunku chorób tarczycy przed rozpoczęciem terapii

liraglutydem (oczywiście poza standardową oceną TSH w celu wykluczenia niedoczynności tarczycy jako przyczyny otyłości). Nie ma również konieczności kontroli tarczycy w trakcie stosowania liraglutydu. W obowiązującej charakterystyce produktu leczniczego znajduje się zapis mówiący o tym, że w przypadku choroby tarczycy, w tym guzków i powiększenia tarczycy, przed włączeniem Saxendy należy skonsultować się z lekarzem. **Ani wcześniej rozpoznana choroba Hashimoto, ani stwierdzone guzki tarczycy nie stanowią przeciwwskazania do zastosowania Saxendy, a oba zaburzenia wymagają standardowej kontroli, zgodnej z obecnie obowiązującymi rekomendacjami.**

46. Jakie są doświadczenia związane ze stosowaniem Saxendy u pacjentów po operacjach bariatrycznych?

Doświadczony ośrodki chirurgiczne zajmujące się leczeniem bariatrycznym w naszym kraju bardzo często z założenia wykonują w pierwszej kolejności jedną z operacji, a następnie po upływie kilku miesięcy przystępują do kolejnego etapu zabiegu. Dotyczy to w szczególności pacjentów z najbardziej zaawansowanymi postaciami choroby. W analogiczny sposób należy traktować uzupełniające leczenie farmakologiczne po udanym zabiegu bariatrycznym u osób chorujących na otyłość. Potencjał kliniczny tej dobrze udokumentowanej opcji terapeutycznej wciąż nie jest w pełni wykorzystywany. Rośnie jednak liczba publikacji, które mówią o zastosowaniu Saxendy u pacjentów po zabiegach bariatrycznych i jednocześnie wskazują na korzyści z tego płynące. **Saxenda okazuje się pomocna w przygotowaniu chorych do operacji, jak również umożliwia wzmocnienie efektów bariatrycznego i metabolicznego u osób poddanych już operacji.** Warto także zauważyć, że dotychczasowe konkurencyjne podejście do leczenia chirurgicznego i zachowawczego otyłości w świetle powyższych wyników badań naukowych traci zasadność, gdyż wskazują one na to, że największą korzyść chory uzyskuje, kiedy

stosuje się u niego w razie potrzeby metody łączone. Sposób stosowania leku u pacjentów po zabiegu bariatrycznym jest zgodny z ogólnymi zaleceniami dotyczącymi Saxendy zamieszczonymi w charakterystyce produktu leczniczego.

47. Saxenda a dumping syndrome – czy można stosować Saxendę u pacjentów z tym zespołem?

Zespót poposiłkowy (ang. *dumping syndrome*, zespót poresekcyjny) to zespót objawów i dolegliwości, które są wynikiem usunięcia całego żołądka lub jego części, np. po operacji bariatrycznej u osób chorych na otyłość. Objawy zespołu poposiłkowego są indukowane m.in. szybkim wchłanianiem glukozy z jelit po nagłym przejściu przez nie treści żołądkowej. We wczesnej formie zespołu objawy takie jak zmęczenie, nudności, wymioty, biegunka, wzdęcia czy tachykardia pojawiają się zwykle od 15 do 60 minut po posiłku. W jego późnej formie objawy są związane głównie z hipoglikemią i pojawiają się od 1 godziny do 3 godzin po posiłku. U większości pacjentów ustępują wraz z adaptacją funkcji przewodu pokarmowego do nowych warunków anatomicznych. Szacuje się, że dolegliwości zespołu poposiłkowego utrzymują się na dłużej u mniej więcej 10% pacjentów po operacji żołądka. Mimo że zespót poposiłkowy nie jest bezwzględny przeciwwskazaniem do stosowania Saxendy, to możliwości wykorzystania liraglutylu u osób z tym zespołem mogą być istotnie ograniczone, zwłaszcza ze względu na ryzyko nasilenia dolegliwości żołądkowo-jelitowych. Przed podjęciem decyzji

o włączeniu Saxendy konieczna jest indywidualna ocena każdego pacjenta, a w przypadku wdrożenia terapii – ścisła kontrola chorego. Do rozważenia pozostaje również zadecydowanie o rozpoczęciu leczenia farmakologicznego po ustąpieniu zespołu poposiłkowego. Niezwykle ważne pozostają prace nad możliwością wykorzystania Saxendy u pacjentów z późną postacią zespołu poposiłkowego.

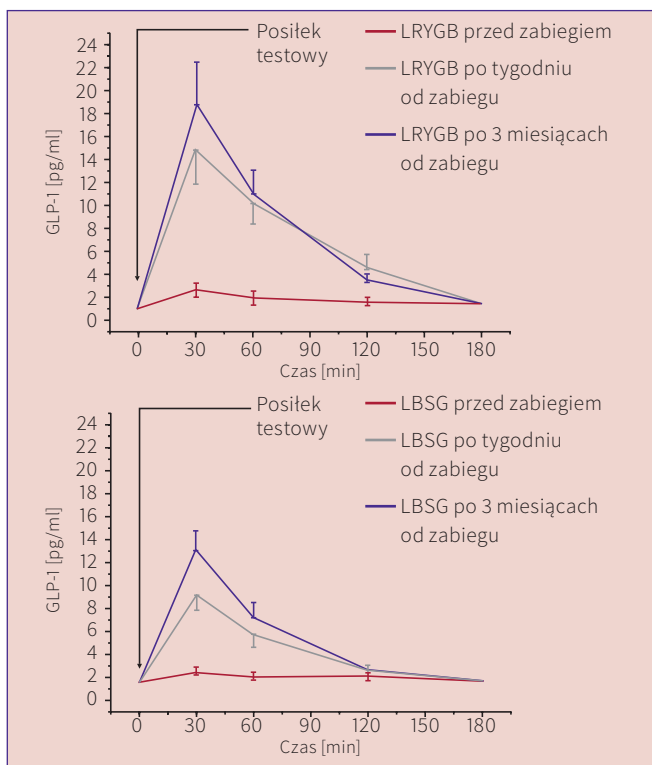
48. Czy istnieją doniesienia dotyczące badania stężenia GLP-1 w surowicy u pacjentów leczonych Saxendą i porównywania go ze stężeniem GLP-1 u pacjentów po operacjach bariatrycznych typu by-pass?

Nie przeprowadzono badań bezpośrednio porównujących zmiany stężeń analogu GLP-1 w trakcie farmakoterapii i po zabiegu bariatrycznym. Stężenia liraglutylu – analogu GLP-1 – po podaniu podskórnym były szczegółowo analizowane w badaniach farmakokinetycznych. Wchłanianie liraglutylu po podaniu podskórnym było powolne, a stężenie maksymalne osiągnięto po około 11 godzinach od podania. Średnie stężenie liraglutylu po osiągnięciu stanu równowagi ($AUC_{\tau/24}$) wynosiło w przybliżeniu 31 nmol/l u otyłych pacjentów (BMI 30–40 kg/m²) po podaniu 3 mg liraglutylu. Ekspozycja na liraglutyl rośnie proporcjonalnie do dawki. Całkowita biodostępność liraglutylu po podaniu podskórnym wynosi ok. 55%.

Stężenia natywnego GLP-1 były również oceniane u osób chorujących na otyłość olbrzymią, poddanych leczeniu bariatrycznemu. Stwierdzono istotny wzrost stężenia GLP-1 już w krótkim okresie po zabiegu

operacyjnym. Wyniki jednego z badań przedstawiono na poniższej rycinie. Zgodnie z opinią ekspertów szereg korzyści obserwowanych po udanym zabiegu bariatrycznym jest związany m.in. ze wzrostem stężenia aktywności GLP-1.

Rycina 1. Stężenia GLP-1 u pacjentów chorujących na otyłość olbrzymią przed zabiegiem operacyjnym, po tygodniu i po 3 miesiącach od zabiegu w zależności od typu zabiegu operacyjnego



LBSG – laparoskopowa rękawowa resekcja żołądka; LRYGB – laparoskopowe wyłączenie żołądkowe typu Roux-en-Y.

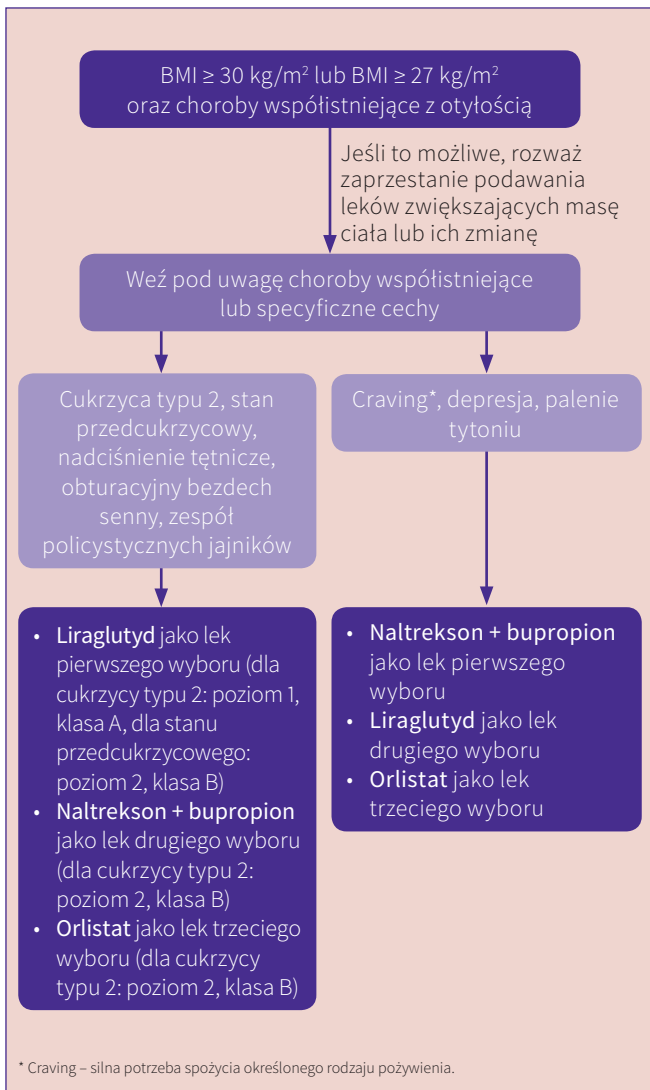
Opracowano na podstawie: Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T i wsp. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2009; 250(2): 234–241.

49. Jaki jest wpływ leków stosowanych w terapii otyłości na ciśnienie tętnicze?

Korzyści kardiometaboliczne potwierdzone dla poszczególnych opcji terapeutycznych w badaniach klinicznych stanowią niezwykle ważny argument przemawiający za wyborem właśnie takiej, optymalnej, farmakoterapii u konkretnego pacjenta.

Podczas rocznej obserwacji z zastosowaniem orlistatu, po uwzględnieniu placebo, stwierdzono średni spadek ciśnienia skurczowego o 1,9 mmHg oraz rozkurczowego o 1,5 mmHg. Spadek ciśnienia tętniczego obserwowano również w przypadku liraglutylu – odpowiednio o 2,8 mmHg oraz o 0,9 mmHg. Zastosowanie kombinacji naltrekson + bupropion wiązało się ze wzrostem zarówno skurczowego, jak i rozkurczowego ciśnienia tętniczego odpowiednio o 1,8 mmHg oraz o 0,9 mmHg. Lek ten osłabia korzystną modyfikację ciśnienia tętniczego związaną z redukcją masy ciała. Ten negatywny efekt wynika prawdopodobnie z zahamowania wychwytu zwrotnego noradrenaliny. Kombinacja naltrekson + bupropion jest przeciwwskazana u pacjentów z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym. Zaleca się zachowanie większej ostrożności u osób chorujących na nadciśnienie tętnicze z dobrze kontrolowanymi wartościami ciśnienia.

Rycina 2. Wybór farmakoterapii otyłości



Opracowano na podstawie: Wharton S, Lau DCW, Vallis M i wsp. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ 2020; 192(31): E875–E891.

Zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami liralglutyd jest lekiem z wyboru u pacjentów chorujących na otyłość, u których rozpoznano nadciśnienie tętnicze (rysunek). Wynika to zarówno z najbardziej korzystnego wpływu na wartości ciśnienia tętniczego, jak i z szeregu innych dobrze udokumentowanych właściwości kardioprotekcyjnych, wykraczających poza te związane ze zmniejszeniem masy ciała.

50. Czy można stosować Saxendę po zawale?

Zawał mięśnia sercowego nie jest przeciwwskazaniem do stosowania liraglutylu. Co więcej, w świetle obecnej wiedzy to właśnie **Saxenda jest lekiem z wyboru u otyłych pacjentów z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową na podłożu miażdżycy**. Wynika to z dobrze udokumentowanych właściwości kardioprotekcyjnych liraglutylu. Do niepodlegających dyskusji korzyści z zastosowania leku Saxenda należy jego wpływ na klasyczne czynniki ryzyka sercowo-naczyniowego, czyli m.in. ochrona przed rozwojem cukrzycy oraz poprawa parametrów gospodarki węglowodanowej u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2. To również potwierdzona korzystna modyfikacja parametrów gospodarki lipidowej oraz ciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych Saxendą. Korzyści te znacznie wykraczają poza efekty związane z redukcją masy ciała. Kardioprotekcyjne właściwości liraglutylu dotyczą nie tylko klasycznych czynników ryzyka, lecz także potwierdzonej w badaniach klinicznych korzystnej modyfikacji m.in. funkcji śródbłonna oraz mięśnia sercowego. Koronnym dowodem na bezpieczeństwo sercowo-naczyniowe było badanie LEADER. Zastosowanie liraglutylu w dawce 1,8 mg u pacjentów z cukrzycą typu 2, wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (wśród nich – u wielu

pacjentów po zawale mięśnia sercowego) i średnim BMI wynoszącym $32,6 \text{ kg/m}^2$ wiązało się ze zmniejszeniem ryzyka wystąpienia zdarzeń sercowo-naczyniowych. Udokumentowanie wpływu liraglutylu, już w dawce $1,8 \text{ mg}$, na zmniejszenie ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału lub udaru niezakończony zgonem u pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2 ze średnim BMI wynoszącym $32,6 \text{ kg/m}^2$ stanowiło podstawę do akceptacji przez FDA bezpieczeństwa sercowo-naczyniowego liraglutylu w dawce 3 mg u pacjentów chorujących na otyłość bez współistniejącej cukrzycy.

Warto dodać, że dowody na kardioprotekcyjne właściwości analogów GLP-1 zapoczątkowały zmianę standardów terapii u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi i z rozpoznaną cukrzycą typu 2, co zostało zaakceptowane przez najważniejsze towarzystwa diabetologiczne i kardiologiczne.

51. Czy stosowanie Saxendy wpływa na wartości INR?

Nie ma konieczności kontrolowania wartości międzynarodowego współczynnika znormalizowanego (ang. *international normalised ratio*, INR) u pacjentów, u których jest prowadzona terapia Saxendą. Dotyczy to również chorych z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby, u których dodatkowo nie ma konieczności dostosowywania dawki leku. Produkt leczniczy Saxenda nie jest natomiast zalecany do stosowania u osób z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

Rozważenie częstszej kontroli tego wskaźnika, zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami, staje się zasadne jedynie u otyłych pacjentów, u których z powodu innych wskazań klinicznych stosuje się terapię warfaryną lub innymi pochodnymi kumaryny. Ze względu na brak przeprowadzonych badań dotyczących interakcji pomiędzy liraglutydem a warfaryną, zgodnie z obowiązującymi zaleceniami, nie można wykluczyć istotnej klinicznie interakcji z substancjami czynnymi o słabej rozpuszczalności lub o wąskim indeksie terapeutycznym – takimi jak warfaryna. Zaleca się, aby po rozpoczęciu leczenia liraglutydem u pacjentów przyjmujących warfarynę lub inne pochodne kumaryny częściej monitorować wartości INR.

52. Kiedy odstawić Saxendę u pacjentki, która planuje zajście w ciążę?

P przed rozpoczęciem leczenia należy poinformować pacjentkę, że zgodnie z obowiązującymi rekomendacjami, jeśli pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy rozpoczyna starania o ciążę, nie powinna stosować leku Saxenda. Wynika to z faktu, że istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania liraglutylu u kobiet w okresie ciąży. Brak jest również danych na temat wpływu leku Saxenda na zdrowie dziecka.

Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego szkodliwego wpływu na płodność, choć ujawniły nieco zwiększoną śmiertelność na wczesnym etapie życia płodowego przy podawaniu największej dawki (powodującej ekspozycję 11-krotnie większą niż ekspozycja uzyskiwana u ludzi przy stosowaniu dawki 3 mg na dobę). Podawanie liraglutylu w środkowym okresie ciąży powodowało zmniejszenie masy ciała matki i spowalniało wzrost płodu. Ekspozycja na liraglutyl powodowała spowolnienie wzrostu szczurów w okresie noworodkowym, a w grupie, której podano dużą dawkę, efekt ten utrzymywał się po zakończeniu okresu karmienia mlekiem.

Zgodnie z obowiązującymi zasadami bezpieczeństwa, jeśli pacjentka planuje zajście w ciążę, należy

zaprześć stosowania liraglutynu. **Lek należy odstawić w momencie rozpoczęcia intensywnej terapii o ciąży lub ewentualnie rozpoczęcia procedur typu indukcja owulacji.** Średni klirens po podaniu podskórnym liraglutynu wynosi w przybliżeniu 0,9–1,4 l/h z okresem półtrwania w fazie eliminacji wynoszącym ok. 13 godzin. Liraglutyn nie jest zupełnie wykrywany w surowicy krwi po mniej więcej 7 dniach.

53. Jakie korzyści niesie stosowanie Saxendy do redukcji masy ciała u kobiet z PCOS?

W licznych badaniach potwierdzono, że li-raglutyd poprawia insulinowrażliwość tkanek obwodowych, w tym korzystnie modyfikuje objawy insulinooporności jajnikowej. Insulinooporność w jajniku przejawia się nadmierną aktywacją komórek tekalnych produkujących androgeny, a w konsekwencji – androgenizacją środowiska jajnika, upośledzoną aromatyzacją androgenów do estrogenów, zaburzeniami (w tym również brakiem) owulacji, klinicznym obrazem rzadkich, nieregularnych miesiączek (oligomenorrhea), a nawet ich wtórnego braku (amenorrhea) oraz klinicznym obrazem hiperandrogenizmu: trądzikiem, hirsutyzmem.

Poprawa insulinowrażliwości w trakcie stosowania Saxendy, podobnie jak w przypadku terapii metforminą, u kobiet z PCOS będzie prowadzić do redukcji hiperandrogenizacji jajnikowej. **Pacjentka zaobserwuje w związku z tym poprawę regularności miesiączek oraz zmniejszenie hiperandrogenizmu, m.in. złagodzenie trądziku. Należy również oczekiwać poprawy płodności.** Nie bez znaczenia pozostaje

także korzystny wpływ GLP-1 na ryzyko sercowo-naczyniowe i parametry zespołu metabolicznego, co stanowi istotny element leczenia komponenty metabolicznej PCOS.

Dotychczasowe wyniki badań, wciąż jeszcze pochodzące z krótkoterminowych i pilotażowych badań przeprowadzonych w niewielkich grupach pacjentek, wykazały m.in., że:

- liraglutyd w porównaniu z metforminą znacznie poprawił odsetek żywych ciąż po procedurach zapłodnienia *in-vitro* w niewielkiej grupie pacjentek z PCOS przy porównywalnej redukcji masy ciała w ciągu 12-miesięcznego okresu obserwacji;
- liraglutyd w porównaniu z placebo znacznie redukował zawartość tłuszczu w wątrobie, odsetek tłuszczu trzewnego i częstość występowania niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby u kobiet z PCOS;
- liraglutyd w porównaniu z placebo korzystnie modyfikował parametry funkcji jajnika, co skutkowało obniżeniem stężenia testosteronu, zmniejszeniem objętości jajnika, zwiększeniem stężenia wątrobowego białka SHBG;
- liraglutyd w dawce 3 mg przyczyniał się do skuteczniejszego zmniejszania się masy ciała u kobiet z PCOS niż liraglutyd w dawce 1,2 mg z metforminą, ale terapia złożona miała korzystniejszy efekt antyandrogenowy;
- liraglutyd był skuteczny w redukcji masy ciała u kobiet z PCOS niereagujących na metforminę.

54. Czy można stosować Saxendę u pacjentów z niewydolnością nerek?

Możliwość wykorzystania liraglutylu w terapii otyłości u pacjentów ze współistniejącą przewlekłą chorobą nerek jest uzależniona od stopnia zaawansowania choroby nerek. Nie zaleca się stosowania Saxendy u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi < 30 ml/min, w tym u osób w końcowym stadium choroby nerek. W tej grupie chorych nie oceniono skuteczności ani bezpieczeństwa liraglutylu stosowanego do kontroli masy ciała. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek, u których klirens kreatyniny wynosi ≥ 30 ml/min, lek można bezpiecznie stosować. Co ważne, u tych pacjentów nie ma konieczności dostosowywania dawki leku. Rozpoczynając terapię liraglutylem, należy zwrócić uwagę na potencjalne działania niepożądane – wymioty i biegunkę, które u części pacjentów mogą doprowadzić do odwodnienia, co zwłaszcza u chorych z przewlekłą chorobą nerek może wiązać się z dalszym przejściowym pogorszeniem funkcji tego narządu. Istnieją doniesienia o występowaniu ostrej niewydolności nerek u osób leczonych agonistami receptora GLP-1. Większość przypadków odnotowano u pacjentów,

u których występowały wymioty lub biegunka powodujące zmniejszenie objętości płynów w organizmie. Chorzy leczeni liraglutydem powinni zostać poinformowani o tym, że istnieje ryzyko odwodnienia związane z działaniami niepożądanymi ze strony żołądka i jelit, oraz o tym, że jest konieczne zapobieganie niedoborom płynów.

Co warto podkreślić, wzrastająca liczba dowodów wskazuje na właściwości nefroprotekcyjne liraglutylu, co w pełni uzasadnia stosowanie leku u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek – obecnie z klirensiem kreatyniny ≥ 30 ml/min. Mechanizm korzystnego wpływu liraglutylu na funkcję nerek jest złożony i nie do końca poznany.

55. Czy wolno stosować Saxendę u pacjentów po operacjach guzów mózgu?

Stan po operacji guza mózgu zgodnie z obowiązującą charakterystyką produktu leczniczego nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania Saxendy. Oczywiście każdorazowo obowiązuje kliniczna ocena wskazań do włączenia farmakoterapii otyłości, należy też przeanalizować wszystkie współistniejące choroby czy zaburzenia oraz stosowane przez pacjenta leki włączane z innych powodów.

Guzy nowotworowe w ośrodkowym układzie nerwowym są przeciwwskazaniem do zastosowania innego leku zarejestrowanego do leczenia otyłości – naltreksonu + bupropionu. Wśród kilku potencjalnych przyczyn tego przeciwwskazania jest proporcjonalne do dawki zwiększone ryzyko wystąpienia napadów drgawkowych przy stosowaniu bupropionu, które może stanowić istotne zagrożenie zwłaszcza u chorych po zabiegach neurochirurgicznych.

56. Czy można stosować Saxendę u osób z upośledzeniem umysłowym?

Upośledzenie umysłowe zgodnie z obowiązującą charakterystyką produktu leczniczego nie stanowi przeciwwskazania do zastosowania Saxendy. Przed rozpoczęciem terapii, podobnie jak w grupie pacjentów bez upośledzenia umysłowego, należy ocenić wskazania do włączenia farmakoterapii otyłości oraz dokonać analizy wszystkich współistniejących chorób, zaburzeń oraz stosowanych przez pacjenta leków włączonych z innych powodów. Tak jak u każdego pacjenta chorującego na otyłość konieczne są wdrożenie kompleksowego programu leczenia, zaangażowanie całego zespołu terapeutycznego oraz ocena bezpieczeństwa i skuteczności stosowanej farmakoterapii zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

57. Jakie leki stosować u pacjenta przyjmującego czasowo opioidy? Czy należy przerwać terapię otyłości do momentu zakończenia stosowania opioidów?

Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego uzależnienie od długotrwanie przyjmowanych opioidów lub agonistów opiatów (np. metadonu) oraz okres bezpośrednio po nagłym odstawieniu opiatów u osoby uzależnionej jest przeciwwskazaniem do stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion. U pacjentów wymagających doraźnego leczenia opiatami na ten czas trzeba odstawić naltrekson + bupropion, a dawki podawanego opiatu nie należy zwiększać powyżej poziomu dawki standardowej. Chory powinni mieć świadomość tego, że po zakończeniu stosowania skojarzenia naltrekson + bupropion mogą być bardziej wrażliwi na mniejsze dawki opioidów.

W tej grupie pacjentów można wykorzystać **Saxendę**, oczywiście jeśli zostaną spełnione wszystkie inne warunki bezpieczeństwa określone w charakterystyce produktu leczniczego. Stosowanie opioidów nie jest przeciwwskazaniem do włączenia Saxendy.

58. Po jakie leki do redukcji masy ciała powinny sięgać osoby z przebyłą w dzieciństwie padaczką?

Padaczka występująca u chorego obecnie lub jej napady w przeszłości, potwierdzone w wywiadzie, stanowią przeciwwskazanie do terapii lekiem złożonym naltrekson + bupropion. Wykazano bowiem, że stosowanie bupropionu wiąże się z proporcjonalnym do wielkości dawki ryzykiem wystąpienia napadów drgawkowych. Nie wiadomo, czy za ryzyko wystąpienia takiego napadu po podaniu bupropionu jest odpowiedzialny sam bupropion, czy któryś z jego metabolitów. Warto dodać, że ryzyko napadów drgawkowych zależy również od czynników związanych *stricte* z pacjentem, od jego sytuacji klinicznej oraz od tego, jakie inne produkty lecznicze chory obecnie przyjmuje. Podejmując decyzję o rozpoczęciu leczenia skojarzeniem naltrekson + bupropion, należy wziąć pod uwagę wszystkie te czynniki.

Warto pamiętać, aby z rozwagą przepisywać skojarzenie naltrekson + bupropion pacjentom, u których występują czynniki predysponujące do pojawiania się napadów drgawkowych, takie jak: przebyty uraz głowy, nadużywanie alkoholu lub uzależnienie od kokainy bądź innych substancji stymulujących, jednoczesne stosowanie produktów leczniczych mogących obniżyć

próg drgawkowy, w tym: przeciwpsychotycznych produktów leczniczych, przeciwdepresyjnych produktów leczniczych, przeciwmalarycznych produktów leczniczych, tramadolu, teofiliny, glikokortykosteroidów podawanych ogólnie, chinolonów oraz przeciwhistaminowych produktów leczniczych o działaniu sedacyjnym. W charakterystyce produktu leczniczego zwrócono również uwagę na pacjentów chorujących na cukrzycę, u których stosowanie skojarzenia naltrekson + bupropion może prowadzić do zmniejszenia stężenia glukozy we krwi. Zaleca się zweryfikowanie dawkowania insuliny i/lub doustnych leków przeciwcukrzycowych w celu zminimalizowania ryzyka hipoglikemii, która może predysponować do napadów drgawkowych.

We wszystkich tych grupach chorych, a zwłaszcza u osób z padaczką w wywiadzie, bezpieczną opcją terapeutyczną jest Saxenda, która nie zwiększa ryzyka wystąpienia drgawek.

59. Czym różni się Victoza od Saxendy?

Victoza to nazwa handlowa liraglutynu, który został zarejestrowany do leczenia cukrzycy typu 2. W badaniach klinicznych, które stały się podstawą do jego rejestracji, stosowano liraglutyn w docelowej dawce 1,8 mg w różnych populacjach pacjentów chorujących na cukrzycę. Po potwierdzeniu skuteczności i bezpieczeństwa Victozy uzyskano akceptację FDA i Europejskiej Agencji Leków (EMA) do stosowania jej u dorosłych, młodzieży i dzieci w wieku 10 lat i powyżej z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie odpowiedniej diety i wysiłku fizycznego w monoterapii, u pacjentów, u których stosowanie metforminy jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, oraz jako leczenie dodane do terapii cukrzycy innymi produktami leczniczymi w maksymalnej dawce 1,8 mg na dobę.

Produkt leczniczy Saxenda, na podstawie badań klinicznych, w których liraglutyn był stosowany w docelowej dawce 3 mg w różnych populacjach pacjentów chorujących na otyłość, został zarejestrowany do leczenia w połączeniu z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zaleceniem podejmowania zwiększonego wysiłku fizycznego. Celem leczenia Saxendą jest kontrola masy ciała u dorosłych pacjentów, u których początkowa wartość wskaźnika masy ciała

BMI wynosi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (otyłość) lub od $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadwaga), z przynajmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała, np. zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (stanem przedcukrzycowym lub cukrzycą typu 2), nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią lub obturacyjnym bezdechem sennym. Maksymalna dawka dobową wynosi 3 mg.

Zgodnie z obowiązującym prawem zastosowanie Victozy u pacjenta chorującego na otyłość bez współistniejącej cukrzycy jest zatem interwencją *off-label*.

60. Czy można zastosować semaglutyd (Ozempic) podawany raz w tygodniu zamiast liraglutytu Saxenda?

Ozempic to nazwa handlowa semaglutydu, który został zarejestrowany do leczenia cukrzycy typu 2. W badaniach klinicznych, które stały się podstawą do jego rejestracji, stosowano semaglutyd w docelowej dawce 1 mg w **różnych populacjach pacjentów chorujących na cukrzycę**. Po potwierdzeniu skuteczności i bezpieczeństwa leku uzyskano akceptację EMA i FDA do stosowania go u dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2, w połączeniu z odpowiednią dietą i wysiłkiem fizycznym, w monoterapii, u pacjentów, u których leczenie metforminą jest niewskazane ze względu na nietolerancję lub istniejące przeciwwskazania, oraz w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy.

Produkt leczniczy Saxenda, na podstawie badań klinicznych, w których liraglutyd był stosowany w docelowej dawce 3 mg w **różnych populacjach pacjentów chorujących na otyłość**, został zarejestrowany do leczenia wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zaleceniem podejmowania zwiększonego wysiłku fizycznego. Celem leczenia Saxendą jest kontrola masy ciała u dorosłych pacjentów, u których

początkowa wartość BMI wynosi $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (otyłość) lub od $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadwaga), z przynajmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała, np. zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (stanem przedcukrzycowym lub cukrzycą typu 2), nadciśnieniem tętniczym, dyslipidemią lub obturacyjnym bezdechem sennym. Maksymalna dawka dobową wynosi 3 mg.

Zgodnie z obowiązującym prawem zastosowanie Ozempicu u pacjenta chorującego na otyłość bez współistniejącej cukrzycy jest zatem interwencją *off-label*. Należy dodać, że niedawno zakończyły się badania kliniczne, w których oceniano skuteczność i bezpieczeństwo semaglutylidu w docelowej dawce 2,4 mg u osób chorujących na otyłość.

61. Czy można stosować Saxendę u osób z nowotworami, np. u pacjentki z białaczką szpikową przyjmującej chemioterapię (imatynib)?

To bardzo szczególna sytuacja kliniczna, która wymaga precyzyjnej oceny stanu klinicznego pacjenta oraz bezpieczeństwa terapii, analizy wszystkich „specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania Saxendy” wymienionych w charakterystyce produktu leczniczego oraz ryzyka nasilenia działań niepożądanych. Nie bez znaczenia jest również faza choroby podstawowej. Mimo że choroba nowotworowa nie jest wymieniona jako przeciwwskazanie do stosowania Saxendy, należy podkreślić, że nie prowadzono żadnych badań klinicznych, w których oceniano by skuteczność i bezpieczeństwo leku w tej grupie chorych.

Jednocześnie bardzo ważna jest świadomość, jak duże zagrożenie związane z rozwojem chorób nowotworowych występuje właśnie u osób z otyłością. **Należy jasno podkreślić, że otyłość powinna być traktowana jako niezależny karcynogen.** W wielu badaniach potwierdzono, że choroby nowotworowe są rozpoznawane na bardziej zaawansowanym etapie u osób chorujących na otyłość w porównaniu

z ogólną populacją. Co więcej, otyłość powoduje, że stosowana terapia jest mniej efektywna, a rokowanie – gorsze. Te alarmujące dane powinny skłaniać do podjęcia działań, których celem stanie się skuteczniejsze zapobieganie i leczenie otyłości.

Piśmiennictwo

1. American Medical Association Resolution: 420 (A-13); <https://media.npr.org/documents/2013/jun/ama-resolution-obesity.pdf> [dostęp: 20.12.2020].
2. Bieńkowski P, Szulc A, Paszkowski T i wsp. Leczenie nadwagi i otyłości – kto, kiedy i jak? Interdyscyplinarne stanowisko Zespołu Ekspertów. *Nutr Obes & Metab Surg* 2018; 5(1): 1–10.
3. Bogdański P, Filipiak KJ, Kowalska I i wsp. Interdyscyplinarne stanowisko w sprawie rozpoznawania i leczenia otyłości. *For Zab Metab* 2020; 11(2): 47–54.
4. Carlson AL, Xia K, Azcarate-Peril M i wsp. Infant gut microbiome associated with cognitive development. *Biol Psychiatry* 2018; 83(2): 148–159.
5. Chao AM, Wadden TA, Berkowitz RI i wsp. The risk of cardiovascular complications with current obesity drugs. *Expert Opin Drug Saf* 2020; 19(9): 1095–1104.
6. Chiappetta S, Stier C. Liraglutide as a novel treatment option in late dumping syndrome. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(12): e6348.
7. Davies MJ, Aronne LJ, Caterson ID i wsp. Liraglutide and cardiovascular outcomes in adults with overweight or obesity: A post hoc analysis from SCALE randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2018; 20(3): 734–739.
8. Dźygadło B, Łepecka-Klusek C, Pilewski B. Wykorzystanie analizy impedancji bioelektrycznej w profilaktyce i leczeniu nadwagi i otyłości. *Probl Hig Epidemiol* 2012; 93(2): 274–280.
9. European Association for the Study of the Liver (EASL), European Association for the Study of Diabetes (EASD), European Association for the Study of Obesity (EASO): EASL–EASD–EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. *J Hepatol* 2016; 64(6): 1388–1402.
10. Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM i wsp. American Association of Clinical Endocrinologist and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity. *Endocrin Pract* 2016; 22(suppl 3): 1–203.
11. Hartleb M, Wunsch E, Milkiewicz P i wsp. Postępowanie z chorymi na niealkoholową stłuszczeniową chorobę wątroby. Zalecenia Polskiej Grupy Ekspertów NAFLD 2019. *Med Prakt* 2019; 10: 47–74.
12. Jensterle M, Kravos NA, Goričar K i wsp. Short-term effectiveness of low dose liraglutide in combination with metformin versus high dose liraglutide alone in treatment of obese PCOS: randomized trial. *BMC Endocr Disord* 2017; 17(1): 5.

13. Jensterle M, Kravos NA, Pfeifer M i wsp. A 12-week treatment with the long-acting glucagon-like peptide 1 receptor agonist liraglutide leads to significant weight loss in a subset of obese women with newly diagnosed polycystic ovary syndrome. *Hormones (Athens)* 2015; 14(1): 81–90.
14. le Roux CW, Astrup A, Fujioka K i wsp. 3 years of liraglutide versus placebo for type 2 diabetes risk reduction and weight management in individuals with prediabetes: a randomised, double-blind trial. *Lancet* 2017; 389(10077): 1399–1409.
15. Li X, Zhang N, Li Y i wsp. Effect of metformin and rosiglitazone on peripheral insulin resistance and β -cell function in obesity: a double-blind randomized, controlled study. *J Int Med Res* 2011; 39: 358–365.
16. Maszewska M, Florowska A, Pękul J. Suplementy diety wspomagające odchudzanie. *Przemysł Spożywczy* 2019; 73(4): 16–21.
17. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL i wsp. Evaluation and management of obesity hypoventilation syndrome. An official American thoracic society clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(3): 6–24.
18. Mysimba – charakterystyka produktu leczniczego; <http://www.urpl.gov.pl/sites/default/files/ChPL%20Mysimba%202016.pdf> [dostęp: 20.12.2020].
19. Nylander M, Frøssing F, Clausen HV i wsp. Effects of liraglutide on ovarian dysfunction in polycystic ovary syndrome: a randomized clinical trial. *Reprod Biomed Online* 2017; 35(1): 121–127.
20. Olszanecka-Glinianowicz M, Ostrowska L. Zaburzenia odżywiania. Otyłość. W: *Interna Szczeklika* 2020. *Med Prakt* 2020; 2694–2711.
21. Ostrowska L, Orywal K, Stefańska E. Diagnostyka laboratoryjna w diecie. *PZWL, Warszawa* 2018; 118–183.
22. Ostrowska L. Wpływ mikrobioty jelitowej na zaburzenia metaboliczne i otyłość – punkt widzenia internisty i dietetyka. *Gastroent Klin* 2016; 8(2): 1–12.
23. Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M i wsp. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline: Endocrine work-up in obesity. *Eur J Endocrinol* 2020; 182(1): 1–32.
24. Patoulias D, Doumas M, Kotsis V i wsp. Liraglutide as adjunct to insulin treatment in patients with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev* 2020; 16(4): 313–326.
25. Peterli R, Wölnerhanssen B, Peters T i wsp. Improvement in glucose metabolism after bariatric surgery: comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: a prospective randomized trial. *Ann Surg* 2009; 250(2): 234–241.
26. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K i wsp. SCALE Obesity and Prediabetes NN8022-1839 Study Group. A randomized, controlled trial of 3.0 mg of liraglutide in weight management. *N Engl J Med* 2015; 373(1): 11–22.
27. Polskie Towarzystwo Diabetologiczne. Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2019. *Diabetol Prakt* 2020; 6: 7–10.

28. Rusińska A, Płudowski P, Walczak M i wsp. Vitamin D supplementation guidelines for general population and groups at risk of vitamin D deficiency in Poland – recommendations of the Polish Society of Pediatric Endocrinology and Diabetes and the expert panel with participation of national specialist consultants and representatives of scientific societies – 2018 update. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2018; 9: 246.
29. Salamun V, Jensterle M, Janez A i wsp. Liraglutide increases IVF pregnancy rates in obese PCOS women with poor response to first-line reproductive treatments: a pilot randomized study. *Eur J Endocrinol* 2018; 179(1): 1–11.
30. Saxenda – charakterystyka produktu leczniczego; https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139439/anx_139439_pl.pdf [dostęp: 20.12.2020].
31. Stepaniak U, Micek A, Waśkiewicz A i wsp. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. Results of the WOBASZ II study (2013–2014) and comparison with the WOBASZ study (2003–2005). *Pol Arch Med Wewn* 2016; 126(9): 662–671.
32. Stoklossa CAJ, Forhan M, Padwal RS i wsp. Practical considerations for body composition assessment of adults with class II/III obesity using bioelectrical impedance analysis or dual-energy X-ray absorptiometry. *Curr Obes Rep* 2016; 5(4): 389–396.
33. Wadden TA, Hollander P, Klein S i wsp. NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *Int J Obes (Lond)* 2013; 37(11): 1443–1451.
34. Wang F-F, Wu Y, Zhu Y-H i wsp. Pharmacologic therapy to induce weight loss in women who have obesity/overweight with polycystic ovary syndrome: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Rev* 2018; 19(10): 1424–1445.
35. Wharton S, Lau DCW, Vallis M i wsp. Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 2020; 192(31): 875–891.

