

Suplementacja i farmakoterapia otyłości

Krystyna Cegielska-Perun, Michał Pstrągowski, Magdalena Bujalska-Zadrożny

Zakład Farmakodynamiki, Warszawski Uniwersytet Medyczny
kierownik zakładu: dr hab. n. farm. Magdalena Bujalska-Zadrożny

PDF FULL-TEXT
www.lekwypolsce.pl

KSZTAŁCENIE
CIĄGŁE

Oddano do publikacji: 06.05.2013

Słowa kluczowe: otyłość, leczenie, suplement, farmakoterapia.

Streszczenie

Otyłość jest przewlekłą chorobą cywilizacyjną i stanowi zagrożenie dla zdrowia ludzi. Wiemy, że nadmiernej masie ciała towarzyszą liczne powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego, układu oddechowego, a także choroby kostno-stawowe. Co więcej, długotrwała otyłość zwiększa ryzyko przedwczesnego zgonu. Podstawowym celem terapii jest zmiana nawyków żywieniowych i jednocześnie zwiększenie aktywności fizycznej. Praca zawiera przegląd najczęściej stosowanych suplementów wspomagających odchudzanie, leków wykorzystywanych w farmakoterapii otyłości oraz nowych związków, poddanych ocenie klinicznej, obniżających masę ciała.

Key words: obesity, treatment, supplement, pharmacotherapy.

Abstract

Obesity is a chronic disease of civilization and poses a serious health risk. We know that excess weight is one of the factors responsible for the cardio-vascular diseases, the respiratory diseases and the musculoskeletal diseases. Moreover, long-term obesity is associated with an increased mortality rate. This article summarizes data on currently used supplements, antiobesity drug and new compounds under clinical development.

Wprowadzenie

Otyłość stanowi powszechny problem zdrowotny na świecie. Szacuje się, że zbyt duża masa ciała występuje u 54% dorosłej populacji w Polsce, a co szósta osoba powyżej 18. r.ż. jest otyła [1]. Według definicji otyłość jest przewlekłą chorobą spowodowaną nadmierną podażą energii zawartej w pokarmach w stosunku do zapotrzebowania organizmu, skutkiem czego jest magazynowanie tego nadmiaru w postaci tkanki tłuszczowej.

Jak łatwo jest przytyć, pokazuje prosty przykład. Jeżeli osoba o wyjściowej masie ciała 70 kg będzie dostarczać codziennie przez rok dodatkowo 250 kcal z pokarmem, co stanowi 4 łyżki cukru albo jeden pączek, masa ciała w przeciągu roku wzrośnie o 13 kg!

Wyniki badań klinicznych potwierdzają, że długotrwałej otyłości towarzyszą liczne powikłania ze strony układu sercowo-naczyniowego (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe, miażdżyca, choroba niedokrwienna serca, niewydolność krążenia). Dodatkowo stwierdzono częstsze występowanie innych chorób, takich jak: niewydolność oddechu, kamica żółciowa, a także choroby kostno-stawowe [2].

Badania przeprowadzone przez Światową Fundację Badań nad Rakiem i Amerykański Instytut Badań nad Rakiem wskazują, że jeden z głównych czynników ryzyka raka jelita grubego stanowi otyłość, szczególnie otyłość brzuszna [3]. Co więcej, u osób otyłych z BMI (ang. Body Mass Index) > 30 mg/m² stwierdzono większe ryzyko przedwczesnego zgonu o 50-100% niż u pacjentów z prawidłowym BMI [2].

Coraz większe są też koszty leczenia otyłości i chorób z nią związanych. Aż trudno uwierzyć, że koszty bezpośrednie dotyczące otyłości (w zależności od kraju) pochłaniają od 1 do 10% pieniędzy wydanych na ochronę zdrowia [4]. A przecież główną i tanią metodą leczenia problemu nadmiernej masy ciała powinno być leczenie dietetyczne, z jednoczesnym zwiększeniem regularnej aktywności fizycznej. U części chorych może być konieczne zastosowanie farmakoterapii lub leczenia operacyjnego.

Dlaczego warto się odchudzać? Korzyści z odchudzania są ogromne. Liczne publikacje dostarczyły niepodważalnych dowodów, z których wynika, że już umiarkowana utrata masy ciała:

- istotnie przyczynia się do zmniejszenia wartości ciśnienia tętniczego
- prowadzi do redukcji triglicerydów, jednocześnie zwiększając stężenie cholesterolu HDL
- zapobiega wystąpieniu cukrzycy, a co za tym idzie, umożliwia zmniejszenie liczby i dawek leków przeciwnadciśnieniowych i hipoglikemicznych.

W badaniu American Cancer Society's Cancer Prevention Study udowodniono, że umiarkowana redukcja masy ciała przyczyniła się do 25% spadku śmiertelności ogólnej u osób z cukrzycą insulinozależną [5].

Ocena masy ciała

Podstawową i najprostszą metodą oceniającą nadwagę i otyłość u osób dorosłych jest wskaźnik masy ciała (Body Mass Index – BMI). BMI oblicza się jako stosunek masy ciała (kg) do kwadratu wzrostu w metrach, według następującego wzoru:

$$\text{BMI} = \frac{\text{masa ciała (kg)}}{\text{wzrost}^2 (\text{m}^2)}$$

Przyjmuje się, że prawidłowa masa ciała jest wtedy, gdy BMI mieści się w granicach 18,5-24,9 kg/m², nadwaga – w granicach 25-29,9 kg/m². Jeżeli wskaźnik wynosi co najmniej wartość 30 kg/m², mamy do czynienia z otyłością, zaś otyłość olbrzymia to BMI > 40 kg/m² (tab. 1).

W zależności od rozmieszczenia tkanki tłuszczowej wyróżniamy otyłości:

- brzuszną (typu „jabłko”)
- pośladkowo-udową (typu „gruszka”).

W celu zróżnicowania otyłości brzusznej i pośladkowo-udowej pomocna jest wartość WHR (ang. Waist to Hip Ratio), która stanowi stosunek obwodu talii do obwodu bioder. Otyłość brzuszna występuje, gdy wskaźnik WHR dla kobiet wynosi $\geq 0,8$, a dla mężczyzn $\geq 1,0$ (tab. 2).

Otyłość brzuszna jest szczególnie niebezpieczna dla zdrowia, gdyż prowadzi do rozwoju cukrzycy, co wiąże się z większym ryzykiem rozwoju chorób serca, nadciśnienia tętniczego, udaru mózgu [2,5,6].

Postępowanie w otyłości

Zasady ogólne

Dietetycy jednoznacznie potwierdzają, że podstawowym leczeniem zarówno nadwagi, jak i otyłości powinna być dieta niskokaloryczna, połączona z jednoczesnym codziennym zwiększeniem aktywności fizycznej.

Odchudzanie powinno być stopniowe i umożliwiać umiarkowaną utratę ciała. Uważa się, że bezpieczna redukcja masy ciała powinna wynosić 10% wagi wyjściowej w czasie 3-6 miesięcy. Racjonalna szybkość utraty masy ciała stanowi 0,5-1 kg na tydzień.

Po osiągnięciu zamierzonego celu i kilkumiesięcznym utrzymaniu nowej masy ciała można rozpocząć następny etap odchudzania. Należy pamiętać o tym, że dieta niskokaloryczna powinna zawierać wszystkie niezbędne dla prawidłowego funkcjonowania organizmu składniki, ale w nieco mniejszych ilościach: białko (10-20% energii), tłuszcze (20-30% energii) i węglowodany (50-60% energii) [5].

Pokarm należy spożywać małymi porcjami, ale regularnie, czyli 4-5 razy dziennie, nie podjadać między posiłkami i pić najmniej 2 l płynów dziennie.

Suplementy w otyłości

Suplementy wspomagające odchudzanie (SWO) to najczęściej sprzedawana grupa preparatów dostępnych bez recepty w aptece. Większość z nich zawiera kilka składników, które według mechanizmu działania można podzielić na 4 podstawowe grupy (tab. 3):

- zapobiegające wchłanianiu tłuszczów lub węglowodanów
- zwiększające termogenezę
- nasilające przemianę materii
- hamujące łaknienie lub powodujące uczucie sytości.

Wyniki badań klinicznych z randomizacją, oceniające wpływ SWO na redukcję masy ciała są ograniczone, chociaż niektóre składniki występujące w tych preparatach mogą przyczynić się do nieznacznej utraty masy ciała (< 2 kg) [7].

Takie suplementy jak zielona herbata albo błonnik pokarmowy mogą stanowić uzupełnienie zdrowej diety. Ich długotrwałe stosowanie może prowadzić do zmniejszenia masy ciała albo zapobiegać przybieraniu na wadze.

Natomiast nadużywanie suplementów nasilających przemianę materii (np. kofeiny) prowadzi do poważnych działań niepożądanych i ich stosowanie powinno być ograniczone.

■ Chitosan

Chitosan jest wielocukrem podobnym do celulozy, pozyskiwanym z pancerzy skorupiaków. Ta organiczna substancja pęcznieje w kwaśnym środowisku żołądka i powoduje wiązanie kwasów tłuszczowych. Wyniki przeprowadzonych badań potwierdzają nieznaczną, ale znamiennej redukcję masy ciała u pacjentów otyłych lub z nadwagą przyjmujących chitosan w porównaniu z grupą

kontrolną, chociaż tym badaniom można zarzucić małą liczebność grup oraz zbyt krótki okres obserwacji [7]. Z pewnością długotrwałe stosowanie chitosanu, skojarzone z odpowiednią dietą niskokaloryczną, zapobiega przybieraniu na wadze.

Należy pamiętać, że ten preparat zmniejsza wchłanianie suplementów witaminowo-mineralnych oraz leków, a także może powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe i wzdęcia [7,8].

■ Faseolamina

Faseolamina to substancja aktywna zawarta w nasionach fasoli zwyczajnej (*Phaseolus vulgaris*), o właściwościach inhibitora α -amylazy. Substancja ta obniża stężenie glukozy we krwi, dlatego często stanowi składnik suplementów o działaniu hipoglikemicznym i zapobiegającym hiperglikemii [9].

Wyniki badań z zastosowaniem faseolaminy są sprzeczne. Z jednej strony autorzy opisują znamiennej redukcję tkanki tłuszczowej i masy ciała u 60 otyłych mężczyzn i kobiet po 30-dniowej suplementacji faseolaminą (spadek masy ciała wynosił 2,93 kg w grupie stosującej dietę 2000-2200 kcal i przyjmującej przed jedzeniem faseolaminę vs 0,35 kg dla grupy kontrolnej). Natomiast w badaniu Udani i Singh wyniki wcześniejszych obserwacji nie zostały potwierdzone [7]. Jednakże w badaniach z zastosowaniem standaryzowanego ekstraktu z nasion fasoli zwykłej wykazano, że 1 gram tej substancji redukuje do 2250 kalorii skrobiowych. A więc preparaty wspomagające

Tabela 1. Ocena masy ciała oparta na Body Mass Index (wg Światowej Organizacji Zdrowia)

Klasyfikacja	BMI (kg/m ²)
norma	18,5 – 24,9
nadwaga	25 – 29,9
otyłość	30 – 39,9
otyłość olbrzymia	≥ 40

Tabela 2. Klasyfikacja otyłości brzusznej i pośladkowo-udowej oparta na Waist to Hip Ratio (na podst. publikacji Suchockiej Z. [6])

Typ otyłości	Kobiety	Mężczyźni
otyłość brzuszna	WHR ≥ 0,8	WHR ≥ 1,0
otyłość pośladkowo-udowa	WHR < 0,8	WHR < 1,0

odchudzanie zawierające standaryzowany ekstrakt z nasion fasoli zwykłej stanowią bezpieczny mechanizm kontroli węglowodanów, który może pomóc pacjentom z problemami metabolicznymi oraz pacjentom z nadwagą w kontrolowaniu masy ciała.

Faseolamina jest dobrze tolerowana, chociaż może powodować zaburzenia żołądkowo-jelitowe.

■ Chrom

Chrom jest niezbędnym dla człowieka mikroelementem, który warunkuje prawidłowy metabolizm cukrów i lipidów. Wyniki badań wskazują, że niedobór chromu w diecie prowadzi do rozwoju cukrzycy oraz chorób serca i naczyń [10]. Dobbowe zapotrzebowanie na ten pierwiastek wynosi od 50 do 200 µg.

Ponadto, zapotrzebowanie na chrom zwiększa się w trakcie ciąży, intensywnego wysiłku fizycznego, diety wysokocukrowej, w zakażeniach i niektórych chorobach, a także w stresie

[11]. Wyniki badań klinicznych amerykańskiej grupy badaczy wykazały korzystne działanie chromu u osób z cukrzycą typu 2.

W tym badaniu podanie chromu w dawkach przekraczających zalecane dawki dobowe (1000 µg/dobę) pacjentom z cukrzycą korzystnie wpływało na obniżenie poziomu hemoglobiny glikowanej (HbA1c), glukozy, insuliny i cholesterolu we krwi [12]. Natomiast nie potwierdzono korzystnego działania chromu na układ glukoza/insulina u osób zdrowych [13]. Chrom zwiększa beztłuszczową masę ciała i zmniejsza tkankę tłuszczową, a więc może prowadzić do obniżenia masy ciała u ludzi [8, 14]. Jednakże wyniki badań klinicznych wykazują, że suplementacja chromem u osób z nadwagą nie przyczynia się do utraty masy ciała [7]. Suplementacja chromem może mieć istotne znaczenie na redukcję masy ciała u pacjentów otyłych z towarzyszącą cukrzycą. Uważa się, że najlepiej przyswajalną postacią chromu jest chrom organiczny

Tabela 3. **Najważniejsze składniki suplementów wspomagających odchudzanie**

Typ otyłości	Kobiety	Mężczyźni
chitosan	zapobiega wchłanianiu tłuszczów	zaburzenia żołądkowo-jelitowe, wzdęcia
faseolamina	zapobiega wchłanianiu węglowodanów	zaburzenia żołądkowo-jelitowe
chrom	odpowiada za prawidłowy metabolizm węglowodanów i lipidów, nasila działanie insuliny	-
sprężony kwas linolowy	redukuje tkankę tłuszczową	zmniejsza stężenie insuliny we krwi, może powodować insulinooporność; zaburzenia żołądkowo-jelitowe
łbionnik	pęcznieje w przewodzie pokarmowym i powoduje uczucie sytości	wzdęcia
L-karnityna	zwiększa transport kwasów tłuszczowych do mitochondriów	-
kofeina	zwiększa termogenezę	wzrost ciśnienia krwi, tachykardia, bezsenność
herbatki ziołowe zawierające korę kruszyny, senes	działają przeczyszczająco, nasilają diurezę	zaburzenia elektrolitowe, zaparcia
zielona herbata	zwiększa termogenezę	wzrost ciśnienia krwi, tachykardia, bezsenność
jagody Acai	w małym badaniu pilotażowym zaobserwowano znaczny spadek stężenia glukozy oraz frakcji LDL cholesterolu we krwi [20]	-

w połączeniu z witaminą B₃ (niacyną) i trzema aminokwasami, które tworzą kompleks znany jako czynnik tolerancji glukozy (ang. Glucose Tolerance Factor – GTF).

Chrom-GTF kontroluje wychwyt glukozy w komórkach i zwiększa wrażliwość na insulinę [15, 16].

■ **Sprzężony kwas linolowy** (ang. **Conjugated Linoleic Acid - CLA**)

Wielka kariera sprzężonego kwasu linolowego (kwas rumenowy) rozpoczęła się w latach 90. Suplement ten zdobył popularność jako środek przyczyniający się do redukcji masy ciała oraz tkanki tłuszczowej, chociaż wyniki badań klinicznych są sprzeczne i dość ograniczone.

Przyjmowanie CLA przyczynia się do przyrostu masy mięśniowej. Znane jest także jego działanie przeciwzapalne oraz właściwości antyoksydacyjne [8].

U pacjentów stosujących CLA oprócz zaburzeń żołądkowo-jelitowych obserwowano insulinooporność [7].

■ **Błonnik**

Błonnik to niezastąpiony składnik zdrowej i zbilansowanej diety. Jego optymalna zawartość w diecie powinna wynosić 25-30 g, w tym zawartość błonnika rozpuszczalnego (np. pektyny, gumy, alginiany, śluzy) – 25 %.

Błonnik nie ulega wchłanianiu z przewodu pokarmowego, jedynie adsorbuje wodę, pęcznieje i powoduje uczucie sytości. Jego codzienne przyjmowanie skutecznie zapobiega zaparciom.

Błonnik pokarmowy przyczynia się do obniżenia wartości energetycznej pożywienia, obniża stężenie triglicerydów i cholesterolu we krwi. Natomiast błonnik rozpuszczalny tworzy żele, które zmniejszają wchłanianie glukozy do krwi, a więc sprzyja zmniejszeniu glikemii poposiłkowej oraz zmniejszeniu wydzielania insuliny [2].

» **Interakcje**

Błonnik przyspiesza perystaltykę jelit, co wpływa na wchłanianie niektórych leków. Zmniejsza stężenie leków stosowanych w chorobach układu nerwowego (np. leków antydepresyjnych) i w chorobach sercowo-naczyniowych (np. digok-

syny, metyldigoksyny). Z drugiej strony nasila działanie leków obniżających stężenie cholesterolu. Stosowanie błonnika jest wręcz wskazane u pacjentów leczonych lewodopą w chorobie Parkinsona, ponieważ zwiększa stężenie leku w surowicy krwi i zapobiega zaparciom [17].

Nowością na rynku farmaceutycznym jest błonnik uzyskany z opuncji figowej *Opuntia ficus indica*. Wyniki badań wykazują, że substancja ta powoduje zwiększenie wiązania i wydalania tłuszczu do 28% zawartych w posiłku, poprawia parametry gospodarki lipidowej u pacjentów stosujących zbilansowaną dietę, co sprzyja regulacji kontroli wagi.

■ **L-karnityna**

L-karnityna odgrywa istotną rolę w metabolizmie kwasów tłuszczowych, zwiększa ich transport do mitochondriów, w których zachodzi ich spalanie [6], dlatego jest reklamowana jako suplement „spalający tłuszcz”. Dostarczana jest z pokarmem (np. mięso), ale także produkowana w wątrobie, nerkach i mózgu z metioniny i lizyny.

Obecnie wyniki badań klinicznych nie potwierdziły, że długotrwałe przyjmowanie L-karnityny przyczynia się do redukcji masy ciała [18]. Nadmierne dawki L-karnityny mogą uszkadzać mitochondria [6].

■ **Kofeina**

Kofeina działa stymulująco, nasila termogenezę oraz zwiększa metabolizm kwasów tłuszczowych, potencjalnie przyczyniając się do zmniejszenia masy ciała. Duże ilości kofeiny znajdują się w guaranie, która często występuje zarówno w suplementach wspomagających odchudzanie, jak i w suplementach wpływających na koncentrację i pamięć. Ponadto jedna filiżanka kawy (250 ml) zawiera 112 mg kofeiny [7].

Działanie metaboliczne kofeiny zależy od zastosowanej dawki. Należy zwrócić uwagę, że kofeinę bardzo łatwo przedawkować.

Przedawkowanie kofeiny prowadzi do zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego (drżenie, podniecenie, bezsenność) oraz układu sercowo-naczyniowego (przyspieszenie czynności serca, wzrost ciśnienia krwi) [19].

■ **Zielona herbata**

Liście zielonej herbaty są bogate w kofeinę i katechiny (głównie galusan epigalokatechiny – EGCG), które zwiększają termogenezę, redukują lipogenezę, zmniejszają wchłanianie kwasów tłuszczowych albo nasilają ich metabolizm [7]. Picie zielonej herbaty obniża stężenie cholesterolu w organizmie, oczyszcza organizm z toksyn i działa pobudzająco. Ponadto wspomaga odchudzanie i zmniejsza nadmiar wody w organizmie.

Ze względu na zawartość kofeiny zielona herbata powinna być stosowana ostrożnie u otyłych pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego, nerek, a także z nadczynnością tarczycy [19]. Długotrwałe picie zielonej herbaty albo przyjmowanie suplementów zawierających wyciąg z zielonej herbaty może przyczynić się do nieznacznej redukcji masy ciała (<2 kg) [7].

■ **Herbatki ziołowe**

Ich skład oparty jest przede wszystkim na korze kruszyny i senesie. Zawierają atranozwiązki o działaniu przeczyszczającym, a więc skracają czas przebywania pokarmu w jelicie cienkim. Na początku powodują bardzo szybkie chudnięcie, które jest wynikiem odwodnienia organizmu. Prowadzą do poważnych działań niepożądanych: zaburzeń elektrolitowych, z których najgroźniejszą jest hipokaliemia i hipomagnezemia. Przy długotrwałym stosowaniu, zwłaszcza wysokich dawek, prowadzą do zmian pracy jelita grubego i nasilenia zaparć [19].

■ **Jagody Acai**

Owoce palmy *Euterpe oleracea* pochodzą z terenów tropikalnych Ameryki Południowej. Mięsz owoców acai jest źródłem białka, olejów, witamin A, E, C oraz tiaminy. Zawiera także duże ilości związków polifenolowych, antocyjanów i flawonoidów. Jagody Acai są głównie znane z ich właściwości przeciwzapalnych, przeciwutleniających oraz wazoprotekcyjnych [20]. Ostatnio często występują w suplementach wspomagających odchudzanie. Natomiast wyniki badań klinicznych potwierdzających skuteczność tych owoców w leczeniu otyłości są nieliczne i wymagają dalszych obserwacji.

■ **Preparaty homeopatyczne**

Na rynku farmaceutycznym występują preparaty homeopatyczne, które mają wspomagać odchudzanie (np. Fucus-Dagomed, Lehning Fucus). Homeopatia jest medycyną niekonwencjonalną, polegającą na specjalnym przygotowaniu środka zawierającego bardzo duże rozcieńczenia substancji pochodzenia roślinnego, zwierzęcego lub mineralnego. Skuteczność preparatów homeopatycznych nie została obiektywnie zweryfikowana badaniami naukowymi, a efekt tej terapii jest porównywalny do placebo.

■ **Leczenie farmakologiczne**

Farmakoterapia otyłości koncentruje się obecnie wokół związków odpowiadających za enzymatyczne trawienie tłuszczów pokarmowych. Wysoka zawartość składników lipidowych w diecie wyraźnie koreluje z występowaniem schorzenia, jak również innych, poważnych powikłań uwarunkowanych wysoką masą ciała. Ocenia się, że pogląd ten może być związany przede wszystkim z wysoką wartością kaloryczną, niewielkimi właściwościami zasycającymi i nadkonsumpcją związków tej klasy. Wykazano, że trawienie triglicerydów zachodzi przede wszystkim przy aktywnym udziale lipazy trzustkowej. Stanowi to punkt wyjścia do opracowania związków wpływających na enzymy trawienne – zablokowanie białka odpowiadającego za rozkład składników tłuszczowych nie tylko skutecznie ogranicza ich trawienie, ale także hamuje proces wchłaniania, co stanowi główny mechanizm działania niektórych leków.

Jedynym dopuszczonym do obrotu związkiem tej klasy jest **orlistat**, który wpływa zarówno na lipazę trzustkową, jak i tę zlokalizowaną w żołądku. Miejscowe działanie związku ogranicza się wyłącznie do przewodu pokarmowego. Wykazano, że prawidłowo prowadzona farmakoterapia zmniejsza wchłanianie tłuszczów nawet o 30%, co znajduje odzwierciedlenie w powodzeniu równoległe stosowanych kuracji odchudzających i właściwie zbilansowanej diety [21]. W badaniach na pacjentach ze średnią masą ciała ok. 100 kg uzyskano 10-procentowe zmniejszenie masy ciała w porównaniu z placebo (dla tej grupy wartość redukcji wynosiła jedynie 6%). Stosowanie orlistatu przynosi także korzystne efekty u pacjentów z cukrzycą. Kelley

i wsp. zaobserwowali nie tylko wyraźny ubytek masy ciała, ale także istotne zmniejszenie glikemii na czczo, insulinemii, stężenia wolnych kwasów tłuszczowych i cholesterolu LDL w badanej próbie diabetyków. Postuluje się, że u pacjentów ze stwierdzoną nieprawidłową tolerancją glukozy stosowanie orlistatu może zmniejszyć zapadalność na cukrzycę typu 2 nawet o 45% [22,23].

Potwierdzono, że preparat nie jest jednak wolny od działań niepożądanych. Do głównych dolegliwości związanych z przyjmowaniem orlistatu zalicza się przede wszystkim wzdęcia, niedobory witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E i K), nietrzymanie stolca i stosunkowo silne biegunki tłuszczowe, które niekiedy mogą utrudniać nawet codzienne funkcjonowanie. Specjaliści oceniają jednak, że mogą one stanowić kluczowy czynnik dyscyplinujący chorego. Objawy te wskazują bowiem z reguły na wzrost udziału składników tłuszczowych w diecie, a to z kolei sygnalizuje szybką modyfikację nawyków żywieniowych pod kątem powodzenia całego procesu terapeutycznego.

Wykazano ponadto, że stopień nasilenia wyraźnych symptomów ze strony przewodu pokarmowego maleje w toku długotrwałej kuracji. Ocenia się, że na stan ten wpływa także właściwie ustalony schemat dawkowania (120 mg przyjmowane 3 razy dziennie), stosowanie niskokalorycznej i beztłuszczowej diety, a także czas przyjmowania leku (najlepiej tuż przed, w trakcie lub do godziny po spożyciu większego posiłku).

Przeciwwskazania do stosowania orlistatu obejmują ciążę, okres karmienia piersią, schorzenia wątroby i zespół złego wchłaniania. Wykazano, że preparat może także powodować istotne kliniczne interakcje, m.in. z warfaryną, cyklosporyną i akarbazozą, dlatego w przypadku pacjentów z cukrzycą przed wdrożeniem leczenia należy zweryfikować dotychczas prowadzoną farmakoterapię [21].

Warto przy tej okazji zwrócić uwagę, że obecnie trwają poszukiwania związków o zbliżonym profilu działania do orlistatu, lecz o znacznie niższym nasileniu działań niepożądanych. Duże nadzieje wiązano m.in. z *cetillistatem* znajdującym się obecnie w III fazie badań klinicznych – wstępne wyniki oceny bezpieczeństwa leku nie przyniosły jak dotąd zadowalających rezultatów [24].

Analizując występowanie innych schorzeń współistniejących u pacjentów z otyłością, należy również podkreślić rolę *lorkaserinu* – związku wpływającego na przekąźnictwo serotonergiczne. Lek ten, dopuszczony do obrotu na terenie kilku krajów Europy Zachodniej, nie tylko wyraźnie redukuje masę ciała, ale także istotnie poprawia parametry glikemii, nieznacznie zmniejsza ciśnienie tętnicze oraz wpływa na stężenie cholesterolu LDL i triglicerydów. Wśród działań niepożądanych najczęściej pojawiają się bóle i zawroty głowy – w niektórych przypadkach potwierdzono także właściwości halucynogenne związku, dlatego terapia przebiega obecnie pod ścisłą kontrolą lekarską [25].

■ Nowości w leczeniu otyłości

Aktualnie na etapie licznych badań znajduje się szereg substancji, które za pośrednictwem różnorodnych mechanizmów mogą stanowić skuteczną alternatywę dla dotychczas stosowanych środków farmakologicznych. Część z nich bazuje na strukturze naturalnych hormonów wpływających nie tylko na poziom tkanki tłuszczowej, ale także na ośrodki kierujące odczuciem głodu i sytości.

Zasadniczą rolę w gospodarce energetycznej organizmu odgrywa m.in. *leptyna*. Wykazano, że anorektyczne działanie tego hormonu, uczestniczącego w procesie pobierania pokarmu, jest wyraźnie upośledzone u pacjentów z rozpoznaną otyłością. Przyjmuje się, że może być to spowodowane m.in. opornością receptorów podwzgórzowych, które nie są w stanie uczestniczyć w dalszej sygnalizacji. Odmienne efekty może jednak przynieść podanie egzogennej leptyny, pomocnej – jak się okazało – w utrzymaniu osiągniętej redukcji masy ciała. Warto zauważyć, że powrót poziomu leptyny do wartości wyjściowej podczas indukowanego chudnięcia powoduje zmniejszenie napięcia współczulnego, obniżenie poziomu hormonów tarczycy i zmniejszenie spoczynkowej przemiany materii, co prowadzi w konsekwencji do ponownego przybierania na wadze. W takich sytuacjach suplementacja endogennego hormonu może zapobiec nawrotowi schorzenia. Istotnym problemem w tym przypadku, oprócz zaburzonego transportu leptyny do podwzgórza, nadal jest niska reaktywność receptorów, dlatego też w toku

badania znajdują się inne związki, które skutecznie przełamująby taką oporność (m.in. silni agonści receptora leptynowego, jak np. metreleptin).

Potwierdzono, że u części pacjentów ze stwierdzoną otyłością występuje mutacja i polimorfizm genu receptora melanokortyny 4 (MC4R). Częściowa lub całkowita utrata funkcji tego białka uznawana jest za jedną z głównych przyczyn braku MSH- α – polipeptydowego hormonu wytwarzanego przez komórki przedniej części przysadki mózgowej. Pierwszym objawem zaburzeń tej klasy jest m.in. hiperinsulinemia objawiająca się znaczną i narastającą otyłością. Obserwacje te doprowadziły do syntezy kilku *syntetycznych agonistów MC4R* (np. RM-493, MK-0493), których wstępna ocena kliniczna wydaje się mieć niezwykle perspektywiczne znaczenie kliniczne. Wykazano, że związki tej kategorii powodują dość zaskakujące działania niepożądane w postaci pobudzenia erekcji, dlatego też zastosowanie ich w przyszłości w leczeniu otyłości wydaje się mało prawdopodobne.

W terapii otyłości od wielu już lat testowane są także niektóre *leki przeciwcukrzycowe*. Perspektywiczne znaczenie posiada m.in. *eksenatid* – agonista peptydu glukagonopodobnego typu 1 (GLP-1), wytwarzanego przez komórki L jelita cienkiego. Związek ten, wiążąc się z komórkami β (czyli receptorem dla GLP-1) nasila wydzielanie insuliny pod wpływem glukozy. Co więcej, zwiększa wchłanianie cukrów prostych oraz hamuje działanie glukagonu, zwłaszcza w zakresie wpływu tego hormonu na receptory komórkowe. Wykazano, że stosowanie ekstenatidu wiąże się z redukcją masy ciała na poziomie 2-3 kg w ciągu 6 miesięcy.

Obiecujące w leczeniu otyłości wydają się być związki będące *agonistami amyliny* – hormonu wydzielanego przez komórki β trzustki. Wykazano, że hipoglikemiczna aktywność tych związków uwarunkowana jest stopniem spowalniania opróżniania żołądka oraz hamowania produkcji glukagonu w mechanizmie zależnym od stężenia cukrów prostych. W efekcie dochodzi m.in. do zwiększenia uczucia sytości po posiłku, a to z kolei przekłada się na wyniki farmakoterapii otyłości – wykazano, że dożylne podawanie leku zmniejsza masę ciała o ok. 2 kg w ciągu 3-4 miesięcy [24].

Podsumowanie

Podstawową metodą leczenia otyłości powinna być niskokaloryczna dieta i zwiększenie aktywności fizycznej, która prowadzi do stopniowej redukcji masy ciała i trwałego efektu odchudzającego.

Suplementy diety wspomagające odchudzanie, a także leki zarezerwowane do redukcji masy ciała mogą stanowić tylko uzupełnienie zdrowego stylu życia.

Piśmiennictwo:

1. Zdrowie i ochrona zdrowia w 2011 roku. GUS., Warszawa 2012: p. 76-77, 180.
2. Jarosz M., Grodowska A. Leczenie otyłości. *Famili Medicine and Primary Care Review*, 2008. 10(4): p. 1361-1366.
3. Kobus G., i wsp. Częstość występowania raka i polipów jelita grubego u chorych zakwalifikowanych do diagnostycznej kolonoskopii. *Probl Hig Epidemiol*, 2012. 93(2): p. 327-333.
4. Jarosz M., Rychlik E. Epidemiologia otyłości - jaka przyszłość nas czeka? *Gastroenterologia Polska*, 2010. 17(1): p. 47-52.
5. Pupek-Musiałik D., Kujawska-Luczak M., Bogdański P. Otyłość i nadwaga - epidemia XXI wieku. *Przewodnik lekarza*, 2008. 1: p. 117-123.
6. Suchocka Z. Otyłość - przyczyny i leczenie. *Biul. Wydz. Farm. AMW.*, 2003. 1: p. 1-17.
7. Manore MM. Dietary supplements for improving body composition and reducing body weight: where is the evidence? *International Journal of Sport Nutrition and Exercise Metabolism*, 2012. 22: p. 139-154.
8. Bojarowicz H., Dźwigulska P. Suplementy diety. Część II. Wybrane składniki suplementów diety oraz ich przeznaczenie. *Hygeia Public Health*, 2012. 47(4): p. 433-441.
9. Winiarska H., i wsp. Skuteczność wyciągu z owocni fasoli wycyzajnej (*Phaseol vulgaris cariparium*) w kontroli hiperlipidemii poposiłkowej. *Przeład Kardiometaboliczny*, 2008. 3(4): p. 274-279.
10. Anderson RA. Chromium as an Essential Nutrient for Humans. *Regul Toxicol Pharmacol.*, 1997. 26(1): p. S35-41.
11. Anderson RA. Chromium metabolism and its role in disease processes in man. *Clin Physiol Biochem*, 1986. 4(1): p. 31-41.
12. Anderson RA., i wsp. Elevated intakes of supplemental chromium improve glucose and insulin variables in individuals with type 2 diabetes. *Diabetes.*, 1997. 46(11): p. 1786-91.
13. Anderson RA. Nutritional factors influencing the glucose/insulin system: chromium. *J Am Coll Nutr.*, 1997. 16(5): p. 404-10.
14. Anderson RA. Effects of chromium on body composition and weight loss. *Nutr Rev.*, 1998. 56(9): p. 266-70.
15. Anderson RA. Chromium, glucose tolerance, and diabetes. *Biol Trace Elem Res.*, 1992. 32: p. 19-24.
16. Anderson RA., i wsp. Effects of supplemental chromium on patients with symptoms of reactive hypoglycemia. *Metabolism*, 1987. 36(4): p. 351-5.
17. Bojarowicz H., Dźwigulska P. Suplementy diety. Część III. Interakcje suplementów diety z lekami. *Hygeia Public Health*, 2012. 47(4): p. 442-447.
18. NHMRC. Clinical practice guidelines for the management of overweight and obesity in adults. 2003: p. 177-188.
19. Cegielska-Perun K., Trzaska E., Fabisiak A. Najczystsze składniki preparatów ziołowych. *Lek w Polsce* 2012. 22(3): p. 41-58.
20. Udani JK., i wsp. Effects of Açai (*Euterpe oleracea* Mart.) berry preparation on metabolic parameters in a healthy overweight population: A pilot study. *Nutrition Journal* 2011. 10(45): p. 1-7.
21. Curran MP., Scott LJ. Orlistat: a review of its use in the management of patients with obesity. *Drugs*, 2004. 64(24): p. 2845-2864.
22. Hutton B., Fergusson D. Changes in body weight and serum lipid profile in obese patients treated with orlistat in addition to a hypocaloric diet: a systematic review of randomized clinical trials. *Am J Clin Nutr.*, 2004. 80(6): p. 1461-1468.
23. Kelley DE., Kuller LH., McKolanis TM. Effects of moderate weight loss and orlistat on insulin resistance, regional adiposity, and fatty acids in type 2 diabetes. *Diabetes Care*, 2004. 27(1): p. 33-40.
24. Colon-Gonzalez F., Kim GW., Lin JE. Obesity pharmacotherapy: What is next? *Mol Aspects Med.*, 2013. 34(1): p. 71-83.
25. Millan MJ. Serotonin 5-HT_{2C} receptors as a target for the treatment of depressive and anxious states: focus on novel therapeutic strategies. *Therapie*, 2005. 60(5): p. 441-460.

Adres Autora:

dr n.farm. Krystyna Cegielska-Perun
e-mail: kcegielska@wum.edu.pl