

Jak pomoci tělu zvládnout rychlé hubnutí

How to help your body cope with rapid weight loss

Techniky bariatrické chirurgie a moderní farmakoterapie přinášejí do oblasti léčby obezity nové, velmi účinné možnosti. Zároveň však otevírají otázky, jak dosáhnout cíle v podobě snížení hmotnosti nejen rychle, ale také bezpečně.

Symposium uspořádané v rámci programu 8. kongresu České gastroenterologické společnosti s podporou společnosti PRO.MED.CS se soustředilo na možnosti minimalizace vedlejších účinků při léčbě obezity. Hlavními tématy byly riziko vzniku cholelitiázy v souvislosti s rychlým úbytkem hmotnosti, gastrointestinální nežádoucí účinky spojené s farmakoterapií a možnosti podpory adherence pacientů k předepsané léčbě.

Metody řízení redukce hmotnosti: přehled léčebných přístupů

„Obezita je nemoc a její léčbou není jen dieta – musí se jednat o řízený medicínský proces s cílem udržitelného snížení hmotnosti a zlepšení metabolického zdraví. K tomu je třeba multidisciplinární tým, ve kterém je vedle obezitologa či nutričního specialisty zapojen také psycholog a dnes už i gastroenterolog,“ uvedl úvodem prvního sdělení MUDr. Evžen Machytka, Ph.D., z FN u sv. Anny v Brně a Kliniky Endohope.

Připomněl, že pokud jde o konzervativní terapii považovanou dříve za zlatý standard, tedy o „přirozené hubnutí“, ukázalo se, že tento koncept vlastně nefunguje. Průměrný úbytek hmotnosti je malý, jen 3–7 % po 6–12 měsících, a navíc pacienti až v 97 % případů po čase nejen nabírají zpět, co zhubli, ale většinou přiberou ještě o něco více.

MUDr. Machytka vysvětlil, proč konzervativní terapie obezity selhává. „Pacient musí veškeré své úsilí táhnout vlastní vůlí a tělo na to reaguje celou řadou obranných mechanismů a proti hubnutí

se brání. Trvale zvýší produkci hormonu hladu ghrelinu a sníží hladiny hormonů sytosti. Dostaví se leptinová rezistence, celkově se zpomalí metabolismus, sníží se termogeneze a zvýší se hladiny kortizolu. Navíc již bylo prokázáno, že tukové buňky „mají paměť“, to také hraje významnou roli,“ uvedl MUDr. Machytka.

V posledních letech je v centru pozornosti farmakoterapie obezity agonisty glukagon-like peptidu 1 (GLP-1). Ve studiích se prokázala jejich vysoká účinnost – jak zrekapituloval MUDr. Machytka, redukce celkové tělesné hmotnosti s liraglutidem činí 6–8 %, se semaglutidem 12–15 % a s tirzepatidem 18–22 %. K relativním nevýhodám léčby patří její vysoká cena, gastrointestinální nežádoucí účinky, u semaglutidu možná výraznější než například u tirzepatidu, a nutnost dlouhodobého, možná doživotního užívání.

„Další metody léčby obezity ovšem v éře moderních léků rozhodně nejsou passé. Právý opak je pravdou – počet zájemců o metody bariatrické endoskopie se na našich klinikách téměř zdesateronásobil, možná právě v souvislosti s finanční náročností farmakoterapie a nutností užívat ji dlouhodobě,“ připomněl MUDr. Machytka. Při použití intragastrických balonů (IGB) se dosahuje snížení celkové tělesné hmotnosti o 10–15 % a při endoskopické sleeve gastrectomie (ESG) o 15–20 %. „Vrací se i endobarrier, což je metoda spíše metabolické endoskopie užívaná i pro kompenzaci diabetu s cca 10% snížením celkové tělesné hmotnosti,“ uvedl MUDr. Machytka a pokračoval: „Velice zajímavou metodou je duodenální resurfacing – termální ablace sliznice duo-

dena v místech, kde předpokládáme, že se vlivem působení například průmyslově zpracovaných potravin změnilo složení receptorů, aby zde mohla narůst sliznice nová.“ Podle jeho názoru ta správná doba pro duodenální resurfacing teprve přijde, protože recentní studie ukazují, že právě díky využití této metody by pacienti mohli vysadit agonisty GLP-1, a i poté si dosažený úbytek hmotnosti udržet.

Nejúčinnější metodou léčby obezity stále zůstává bariatrická chirurgie, zájem pacientů o ni se ovšem s příchodem méně invazivních metod snižuje. Nicméně sleeve gastrectomie dosahuje 25–30% redukce hmotnosti a u gastričského bypassu, který je zlatým standardem při léčbě pacientů s diabetem 2. typu, je to 30–35 %. Existují i další metody, například SADI-S (single anastomosis duodeno-ileal bypass with sleeve gastrectomy) s redukcí hmotnosti o 35–40 %.

„V praxi už se projevují výhody kombinace více různých metod využívající jejich synergických účinků,“ připomněl MUDr. Machytka a uvedl jako příklad kombinaci IGB s farmakoterapií: „Strategie může být různá. Pokud chceme dosáhnout až 30% úbytku celkové tělesné hmotnosti, což už je srovnatelné s bariatrickou chirurgií, začínáme s podáváním agonistů GLP-1 již několik málo týdnů po implantaci balonu. Můžeme ale zvolit i kombinaci sekvenční, tedy zahájit podávání agonistů GLP-1 až před odstraněním balonu nebo těsně po něm, čímž lze udržet dosažený úbytek hmotnosti při podávání nízkých, často jen základních dávek léku,“ vysvětlil MUDr. Machytka s tím, že v případě kombinace ESG s farmakoterapií mohou být výsledky ještě o něco lepší.

V bariatrické chirurgii se kombinace používají již standardně, agonisté GLP-1 jsou často podávány před operací, aby pacient redukoval hmotnost a snížilo se jeho operační riziko.

Cholecystolitiáza po bariatrické operaci

Prof. MUDr. Tomáš Hucl, Ph.D., z Kliniky hepatogastroenterologie IKEM, Praha, prezentoval případ mladé 25leté ženy s obezitou 2. stupně (BMI 35 kg/m²), která podstoupila Roux-en-Y bypass žaludku (RYGB). Během několika málo měsíců po výkonu u ní došlo k výraznému poklesu hmotnosti.

Rok po operaci se u pacientky rozvinula symptomatická cholecystolitiáza, pro kterou podstoupila cholecytektomií – bohužel záhy poté se u ní objevil biliární leak. Mezi možnostmi řešení se nabízela perkutánní transhepatální cholangiografie (PTC), laparoskopicky asistovaná endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie (ERCP), enteroskopicky asistovaná ERCP (EA-ERCP) nebo endoskopická retrográdní cholangiopankreatikografie navigovaná endosonografií přes žaludek (EDGE). Prof. Hucl připomněl, že řešení biliárního leaku, pokud se nezvolí biodegradovatelný stent, jehož užití je v této indikaci spíše vzácné, pro pacienta znamená dvoustupňový výkon, který obnáší nejprve zavedení a později zase odstranění stentu.

„V těchto případech dáváme pacientům vybrat, protože všechny výkony mají nějaká rizika komplikací, z nichž některé mohou být i závažné, zejména u endosonograficky navigovaného výkonu,“ uvedl prof. Hucl a dodal, že kazuistiku dané pacientky zvolil právě proto, že u ní nakonec proběhlo více různých typů výkonů.

Pacientka se rozhodla pro PTC, nicméně perkutánní přístup byl neúspěšný a nepovedlo se zavést drén, protože žlučovody nebyly v důsledku odtoku žluči dostatečně dilatované. Pacientka poté jako další zvolila ERCP. Výkon proběhl v celkové anestezii a podařilo se zavést plastický stent, pro který bylo ovšem

nutno se po měsíci po zhojení biliárního leaku opět vrátit. „Vracet se pro něj znovu laparoskopickou ERCP by nebylo rozumné, PTC již také nepřípadala v úvahu, EDGE by v daném případě byla patrně nadbytečná – proto jsme zvolili EA-ERC, opět v celkové anestezii, a nakonec s úspěšným výsledkem. Toto je příklad, jaký stav mohou pacienti po léčbě obezity bariatrickou operací vyvinout,“ zakončil kazuistiku prof. Hucl.

Redukce tělesné hmotnosti a cholelitiáza

Tomu, proč je rychlý úbytek hmotnosti rizikovým faktorem tvorby cholesterolových kamenů, se v další části sympozia věnoval prof. MUDr. Libor Vítek, Ph.D., ze IV. interní kliniky a Ústavu lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN v Praze. Zrekapituloval, že ve žluči jsou za fyziologických podmínek přítomny ve vzájemné rovnováze tři žlučové lipidy – cholesterol, lecitin a soli žlučových kyselin. Pokud dojde k narušení této rovnováhy, cholesterol coby nepolární, tedy ve vodě nerozpustná látka precipituje, vytvářejí se nukleační jádra a vzniká cholesterolová litiáza. Lze jí bránit buď snížením biliární sekrece cholesterolu (ale rychle hubnoucí jedinci ji mají dlouhodobě zvýšenou), nebo přidáním žlučových kyselin. Podávání kyseliny ursodeoxycholové (UDCA) pomáhá obnovit narušenou rovnováhu a solubilizovat precipitáty cholesterolu ve žluči.

Mezi rizikové faktory pro vznik cholesterolových kamenů patří v první řadě obezita, o čemž jsou k dispozici důkazy z velkých databází pacientů. „Asi nejvýznamnější studie na toto téma pochází již z roku 1989. Bylo do ní zařazeno 90 000 žen – zdravotních sester. Ty, které měly body mass index 32 kg/m² a více, měly 6násobně vyšší výskyt cholesterolové litiázy než ty s body mass indexem 21 kg/m²,“ uvedl prof. Vítek.

Na vzniku cholesterolové litiázy se ale výrazně podílí i rychlé hubnutí, resp. kalorická restrikce. Důležitým faktorem je také periodizace stravy. Například intermitentní hladovění – oblíbené v běžné

populaci – je také asociováno se zvýšeným rizikem cholesterolové litiázy, stejně jako cyklizace tělesné hmotnosti, kdy jedinec opakovaně na čas zhubne, poté zase přibere.

Na cholelitiázu je nutno myslet i při léčbě obezity, zejména pokud je spojena s rychlým úbytkem hmotnosti. „Bariatrická chirurgie je podle metaanalýz asociována s přibližně čtyřnásobně vyšším rizikem cholesterolové litiázy,“ uvedl literární data prof. Vítek.

Pokud jde o farmakoterapii agonisty GLP-1, riziko se podle jeho sdělení liší přípravkem od přípravku. „První významná metaanalýza byla publikována v roce 2023 a při léčbě semaglutidem identifikovala jen 27% riziko. Jiná metaanalýza z letošního roku už v případě semaglutidu hovoří o 2,6násobně vyšším riziku cholelitiázy,“ konstatoval prof. Vítek a dodal: „Zajímavé je, že užívání tirzepatidu s vyšším výskytem cholesterolové litiázy v této práci spojeno nebylo.“

Dlouho nebyla k dispozici data o vztahu mezi jaterní steatózou asociovanou s metabolickou dysfunkcí (MASLD) a cholesterolovou litiázou. V letošním roce vyšly tři práce, které ukazují, že riziko je u pacientů s MASLD cca o 40–70 % vyšší. „Na každý pád jsou metabolický syndrom a MASLD rizikovými faktory. Jako jsme si zvykli na zkratku MASLD, budeme si zvykat na zkratku MAGD, tedy metabolic dysfunction-associated gallstone disease neboli onemocnění žlučových kameny asociované s metabolickou dysfunkcí, která má velmi podobnou etiopatogenezi,“ uvedl prof. Vítek.

Doporučení pro předcházení vzniku cholesterolové litiázy při léčbě obezity jsou podobná jako v případě již zmíněného metabolického syndromu či MASLD. Tedy režimová opatření, úprava jídelníčku, racionální, střídavá a pestrá strava a pravidelný pohyb – především aerobní aktivity jsou spojeny s nižším výskytem cholelitiázy. Doporučení Evropské asociace pro studium jater (EASL) pro prevenci, diagnostiku a léčbu žlučových kamenů z roku 2016 uvádějí, že by jedinci po bariatrické chirurgii měli užívat

UDCA dávce alespoň 500 mg denně po dobu, než se stabilizuje tělesná hmotnost, tedy dokud trvá zvýšená biliární sekrece cholesterolu.

Nejčastější nežádoucí účinky farmakoterapie zaměřené na rychlý úbytek hmotnosti

Prof. MUDr. Martin Haluzík, Ph.D., přednosty Centra diabetologie a vedoucí Laboratoře translační a experimentální diabetologie a obezitologie IKEM, Praha, připomněl, co lékaři, kteří předepisují agonisty GLP-1, od svých pacientů dobře vědí. Tedy že nejčastější nežádoucí účinky souvisejí převážně s horní částí gastrointestinálního traktu.

Uvedl data ze studie STEP 8 (Rubino DM et al., JAMA 2022), která porovnávala účinnost a snášenlivost dvou agonistů GLP-1 semaglutidu 2,4 mg podávaného 1× týdně a liraglutidu 3 mg podávaného 1× denně u pacientů s obezitou.

Účinnost byla odlišná, po 68 týdnech léčby vedl semaglutid k výrazně vyšší redukci tělesné hmotnosti (v průměru cca o 15–16 %) než liraglutid (cca o 6 %). Většina pacientů ve studii zaznamenala nějaký nežádoucí účinek (84 % se semaglutidem, 82 % s liraglutidem a 55 % s placebem). Závažných nežádoucích účinků ve studii STEP 8 bylo 7–10 %.

„Za pozornost stojí, že výskyt nežádoucích účinků vedoucích k přerušení léčby byl v ramenech se semaglutidem i liraglutidem podobný, 8–12 %, ale významný rozdíl byl ve výskytu nežádoucích účinků, pro které pacienti léčbu ukončili – cca 12 % u liraglutidu vs. jen cca 3 % u semaglutidu,“ uvedl prof. Haluzík.

Poté shrnul, že nejčastějšími, převážně nezávažnými nežádoucími účinky byly lehká nauzea, žaludek „jako na vodě“, nadýmání, průjem nebo zácpa, zvracení jen vzácně. Jedná se tedy o projevy zpomaleného vyprazdňování žaludku. Tyto účinky jsou charakteristické

pro celou třídu agonistů GLP-1 a nejvíce se objevují při zahájení léčby a titraci dávky.

„Pokud je pacient edukován, aby jedl menší porce, vyhýbal se tučným jídlům a také alkoholu – což nemusí být těžké, protože semaglutid i tirzepatid chuť na alkohol snižují – pravděpodobnost výskytu závažných nežádoucích účinků je poměrně malá. To ovšem neznamená, že u 5–10 % pacientů nějaký problém nemůže nastat,“ uvedl prof. Haluzík.

Dodal, že žádná z velkých studií u agonistů GLP-1 neprokázala zvýšení rizika pankreatitidy. Nebyl zaznamenán ani zvýšený výskyt malignit či závažných kardiovaskulárních příhod. Onemocnění žlučníku byla numericky častější u liraglutidu (3,1 %) než u semaglutidu (0,8 %).

Nežádoucí účinky farmakoterapie obezity lze ovlivnit

„Pokud se při léčbě agonisty GLP-1 vyskytnou nežádoucí účinky, má v každém případě cenu snažit se je příznivě ovlivnit. Jinak by mohly pacienty odvést od léčby a to by pro ně byla velká škoda,“ uvedl poslední sdělení sympozia doc. MUDr. Jiří Dolina, Ph.D., přednosty Interní gastroenterologické kliniky LF MU a FN Brno. Pokud nestačí dietní a režimová opatření, nabízí se využití léků.

Antiemetika jsou vhodnou volbou při výskytu závažnějších nevolností a zvracení.

Antisekretorika – doc. Dolina doporučil postupovat podle historie pacientových gastroezofageálních refluxů a jejich případné léčby: *„Byť snížení nadměrné hmotnosti obecně působí proti refluxům, zpomalení evakuace žaludku při farmakoterapii obezity je zásadním mechanismem, který bude reflux naopak spouštět. Takže pacientům, kteří už se s ním v minulosti setkali a byli léčeni třeba*

inhibitory protonové pumpy, se gastroezofageální reflux téměř jistě vrátí.“

Pokud jde o refluxy nově vzniklé až při farmakoterapii obezity, doporučil by doc. Dolina nevolit hned u dosud neléčených pacientů inhibitory protonové pumpy, ale vyzkoušet nejprve blokátory H₂-receptorů.

Prokinetika – jsou výhodnou volbou, jejich užití při řešení gastrointestinálních nežádoucích účinků lze najít v doporučeních všech odborných společností, jichž se problematika léčby obezity agonisty GLP-1 týká.

„Pro mne osobně a pro nás všechny je rozhodující jejich efektivita a bezpečnost při dlouhodobém podávání. Z tohoto pohledu mi dává velký smysl itoprid, který má minimum nežádoucích účinků a v rešerších, jež jsem si nechal vypracovat, jsem u něj nenašel ani žádné lékové interakce,“ konstatoval doc. Dolina.

Itoprid má duální účinek – aktivuje gastrointestinální propulzní motilitu antagonistickým účinkem na dopaminové receptory D₂ a inhibuje acetylcholinesterázu, aktivuje uvolňování acetylcholinu a brání jeho degradaci. Itoprid má také antiemetický účinek založený na interakci s dopaminovými receptory D₂ nacházejícími se v chemoreceptorové zóně. Urychluje vyprazdňování žaludku, má vysoce specifický účinek na horní část gastrointestinálního traktu a neovlivňuje plazmatické koncentrace gastrinu.

Doc. Dolina dodal, že potenciálně by mohl v praxi fungovat i prukaloprid, který však zatím nemá v ČR stanovenou úhradu z veřejného zdravotního pojištění. Kromě toho, že funguje jako prokinetikum, má účinek i na tlusté střevo proti obstrukci a průjmu.

MUDr. Michaela Bachratá
odborná redakce Care Comm s.r.o.
michaela.bachrata@carecomm.cz