

Farmakoterapia otyłości u dzieci i młodzieży

ebook.ecog-obesity.eu/pl/farmakoterapia-otylosci-u-dzieci-i-mlodziezy



Marie-Laure Frelut

Pediatra. W latach 90. zaangażowała się w problematykę otyłości dziecięcej, prowadząc oddział opieki stacjonarnej dla otyłych nastolatków.

Gianpaolo De Filippo

Zakład Endokrynologii Dziecięcej i Medycyny Młodzieżowej,
Szpital Bicêtre, Uniwersytet Paryski 11, Francja

Redakcja i tłumaczenie polskiego wydania:
Aleksandra Kędzior, Ewa Gramatyka-Drażek, prof. Artur Mazur

Szczególne podziękowania za pomoc w tłumaczeniu dla grupy studentów Wydziału Lekarskiego Uniwersytetu Rzeszowskiego: Daniel Sokół, Magdalena Rajchel, Aleksandra Jeziorkowska, Julia Zarańska, Adriana Liszka, Anna Janicka, Patrycja Karnas i inni.

Potrzeba leczenia farmakologicznego otyłości u dzieci i młodzieży

Podczas gdy częstość występowania otyłości wśród dzieci i młodzieży narasta w wielu krajach na całym świecie lub ma tendencję do stabilizacji na wysokim poziomie, podejście terapeutyczne w Europie ogranicza się do klasycznej opieki wielodyscyplinarnej lub do chirurgii bariatrycznej. Klasyczne multidyscyplinarne podejście musi być zastosowane jako pierwsze, gdy tylko wykryje się nadwagę lub otyłość. Europejska Agencja ds. Leków (EMA) oraz Agencja ds. Żywności i Leków (FDA) w USA zalecają stopniowane podejście do problemu. Chirurgia bariatryczna jest ostatnim krokiem w zakresie istniejących terapii (ryc. 1). Celem do osiągnięcia jest trwałe zmniejszenie masy ciała, które z kolei doprowadzi do długoterminowej poprawy samopoczucia i zdrowia. Zmniejszenie ryzyka krótko- i długoterminowych powikłań nadwagi i otyłości powinno przewyższać ryzyko podejmowanych interwencji i ryzyko związane z utratą masy ciała. Europejskie Stowarzyszenie Badań nad Otyłością (EASO) opublikowało w 2015 r. Oświadczenie o stanowisku, w którym wezwano europejskie władze ad hoc i państwa członkowskie do współpracy w celu zapewnienia, że nowa opcja leczenia otyłości może być łatwiej dostępna, a niezaspokojone potrzeby zdrowotne pod tym kątem są ogromne¹. Decyzje muszą obejmować dzieci i młodzież z ciężką otyłością.



Rysunek 1: Proponowana teoretyczna hierarchia leczenia otyłości dziecięcej i młodzieńczej. Chirurgia bariatryczna nie powinna być stosowana przed końcem okresu dojrzewania, terapia w obrębie lecznictwa zamkniętego może być również przydatna w złożonych interdyscyplinarnych działaniach, przygotowaniu i kontynuacji chirurgii bariatrycznej.

Potrzebny jest pośredni krok pomiędzy tymi dwiema strategiami. Może nim być farmakoterapia. Patofizjologia otyłości jest obecnie znacznie lepiej poznana, chociaż istnieją poważne luki między wiedzą naukową a oceną mechanizmów choroby u konkretnej osoby. Skuteczność leczenia farmakologicznego nie powinna być zbyt wysoka, ponieważ:

- Otyłość jest zespołem, którego przyczyny są różnorokie u poszczególnych osób. Skuteczności leków nie należy się spodziewać, jak to było w przeszłości, w całej populacji, ale zgodnie z genetycznym i fizjopatologicznym profilem danej osoby. To pojęcie, które stosuje się już w przypadku większości chorób, takich jak cukrzyca, rak czy padaczka, nie jest jeszcze w pełni uznane w przypadku otyłości.
- Skuteczny lek będzie miał skutki uboczne, które należy porównać z korzyściami.
- Nie wszyscy pacjenci będą mogli skorzystać z leczenia farmakologicznego.

Należy wziąć pod uwagę szeroki zakres źródeł motywacji, które mogą prowadzić otyłych nastolatków do poszukiwania / akceptowania farmakologicznego leczenia otyłości: bierna akceptacja leków, entuzjazm i ulga w perspektywie leczenia farmakologicznego, leki w ostateczności, strach związany ze zdrowiem jako czynnik motywujący, lek przeciwdziałający otyłości jako droga wyjścia z otyłości i przekonanie o wyjątkowo złożonej formie otyłości. W tym prospektywnym badaniu, w którym tylko dwa leki, orlistat i metformina zostały ocenione tylko wśród 15 uczestników w wieku 13-18 lat, stosowanie leku zostało utrzymane, gdy spodziewane korzyści przewyższały skutki uboczne².

Niektóre leki przeciw otyłości mogą okazać się mniej skuteczne od behawioralnych interwencji mających na celu zmniejszenie BMI: metaanaliza behawioralnych interwencji u otyłych nastolatków wykazała efekt 3,04 kg / m² (95% CI 3,14 do 2,94) po 6 miesiącach, co utrzymano w 12-miesięcznym okresie obserwacji³. Jednak interwencje behawioralne wymagają wielkich inwestycji ze strony zarówno personelu medycznego, jak i rodziny, co może nie być aż tak praktyczne w codziennym życiu.

Badania nowej generacji powinny być budowane w sposób umożliwiający osiągnięcie zamierzonych celów zamiast wyłącznej oceny odrzucenia / akceptacji danej interwencji, gdyż prowadzi to do znacznego marnotrawienia informacji i ich przydatności do celów terapeutycznych. Niewiele jest dobrej jakości danych uzyskanych w klasycznych randomizowanych kontrolowanych badaniach (RCT). Tylko dziesięć badań, przeprowadzonych u nastolatków o średniej wieku powyżej 12 lat, zostało wziętych pod uwagę w 2009 r. Przez Cochrane Collaboration Study³.

Kolejną kwestią jest stosowanie leków przeciwcukrzycowych w celu zmniejszenia insulinooporności i jej konsekwencji. Rola i miejsce stosowania metforminy i liraglutylu u nastolatków zostaną krótko omówione.

Leki wprowadzone do leczenia otyłości u dorosłych i nastolatków: obawy pediatrów

Skoncentrujemy się tutaj na odpowiednich punktach, aby zrozumieć wskazania i obecne ograniczenia dotyczące wydawania recept u dzieci i młodzieży. W celu uzyskania dalszych szczegółowych informacji, odsyłamy czytelnika do obszernych rekomendacji stworzonych dla dzieci i młodzieży⁵⁻⁹ oraz do rekomendacji dotyczących leczenia otyłości dorosłych¹⁰⁻¹². Zalecenia i ostrzeżenia EMEA (www.ema.europa.eu) oraz FDA (www.fda.gov) są dostępne i aktualizowane na ich stronach internetowych i powinny służyć jako referencje oprócz krajowych wytycznych. Leki, które są faktycznie dozwolone lub były ostatnio omawiane przez obie agencje są pokazane w tabeli 1. Wszystkie oprócz jednego, orlistat, który jest dozwolony u nastolatków, są dozwolone do leczenia dorosłych.

Nazwa	Substancja aktywna	EMEA	FDA
AcompliaZimulti	Rymonabant	Wycofane	Nigdy nie dopuszczono do leczenia otyłości
XenicalAlli	Orlistat	Dorośli	Młodzież od 12 rż
MysimbaContrave	Bupropion/naltrekson	Dorośli	Dorośli
Phentermine	Phyterminehydrochloride	Odrzucenie	Młodzież od 16 roku życia i dorośli
QsivaQsymia	Pheterminehydrochlorine/ topiramate extended release	odrzucenie	Dorośli
Saxenda	liraglutide	dorośli	Dorośli

Tabela 1: porównanie leków dopuszczonych do leczenia otyłości przez EMEA i FDA USA w czerwcu 2015 r

Rymonabant jest antagonistą receptora kannabinoidowego (CB) 1, blokuje receptor CB1, który ulega ekspresji w wielu populacjach komórek mózgu. Lek ten został szybko wycofany w Europie i nigdy nie został zatwierdzony przez FDA z powodu zwiększonego ryzyka rozwoju depresji i myśli samobójczych. Mechanizmy stojące za tymi potencjalnymi skutkami ubocznymi zostały dopiero niedawno poznane u myszy. Blokada receptorów CB1 wywołuje ostrą hipofagię za pośrednictwem β -adrenergicznych receptorów narządów obwodowych, w tym przewodu pokarmowego. Sygnały β -adrenergiczne pośredniczą z kolei w zachowaniach lękowych. Innymi słowy, receptory CB1 modulują dwukierunkowe sprzężenie pomiędzy narządami obwodowymi a mózgiem, regulujące przyjmowanie pokarmu i inne zachowania, które będą musiały zostać wzięte pod uwagę przy kolejnych badaniach nad omawianą substancją¹³. Aktywne badania są nadal prowadzone na tej klasie cząsteczek.

Orlistat jest inhibitorem lipazy żołądkowo-jelitowej. Doustne tabletki zawierają 120 mg (Xenical™) lub 60 mg (Alli™) orlistatu. Lek ten nie jest dozwolony przez EMEA poniżej 18 roku życia, natomiast jest zatwierdzony przez FDA u nastolatków w wieku 12 lat i starszych w celu leczenia otyłości oraz w celu zmniejszenia ryzyka ponownego przyrostu masy ciała. Ta oryginalna cząsteczka wiąże aktywne miejsca lipaz żołądkowo-jelitowych i nieodwracalnie blokuje aktywność enzymów. Trójglicerydów nie mogą być hydrolizowane do wolnych kwasów tłuszczowych i glicerolu. Wspomniana blokada może zapobiec nawet jednej trzeciej wchłaniania tłuszczu z diety, a tym samym może pomóc w utracie masy ciała lub utrzymaniu stanu redukcji masy ciała. W analizowanych w metaanalizie Cochrane randomizowanych badaniach klinicznych użyto lek w dawkach 120 mg na dobę, oprócz suplementów multiwitaminowych. Łączne wyniki w metaanalizie danych 576 pacjentów wykazały pozytywny efekt w stosunku do placebo po 6 miesiącach obserwacji w połączeniu interwencjami mającymi na celu zmianę stylu życia. (-0,76 kg / m², 95% CI: -1,07 do -0,44, Z = 4,70, p <0,0001). Chociaż wyniki te są statystycznie bardzo znaczące, wpływ na BMI jest marginalny. Dostępne są jedynie wyniki krótkoterminowe, ponieważ czas trwania 3 badań wynosił od 6 do 15 miesięcy. Działania niepożądane były większe w grupie leczonej, głównie związane z przewodem pokarmowym (tłuste stolce i skurcze mięśniówki przewodu pokarmowego). Zanotowano również ciężką hepatotoksyczność, w tym niewydolność wątroby.

Obawiano się o wpływ na wzrost i stopień wchłaniania witamin rozpuszczalnych w tłuszczach. W systematycznym przeglądzie, w żadnym z dwóch RCT (badań klinicznych z randomizacją) nie zaobserwowano zmian w poziomie witaminie A, D i E. Jednak liczba próbek była niska (odpowiednio 352

i 20), a obserwacja trwała odpowiednio 6 miesięcy i 54 tygodni⁵. Poprzednie badanie koncentrujące się na zawartości witamin rozpuszczalnych w tłuszczach u 17 nastolatków w ciągu 3 do 6 miesięcy mogło wykazać, że nie nastąpiła zmiana w zakresie absorpcji retinolu, ale absorpcja α - tokoferolu była znacznie mniejsza niż w przypadku poziomu podstawowego. Stężenia witaminy A i D w surowicy nie uległy zmianie. Witamina K spadła nieznacznie. Witamina D (cholekalcyferol) zmniejszyła się średnio o $2,8 \pm 3,4$ ng / ml 1 miesiąc po rozpoczęciu leczenia a spadek nie był już znaczący w 3-miesięcznym odstępie czasowym. Wszyscy dorośli przyjmowali doustnie dzienną suplementację (witamina A 5000 UI (80% jako retinol, 20% jako karoten), witamina D 400 UI jako ergokalcyferol, witamina E 30 UI jako octan DL-tokoferolu, witamina K 25 μ g jako fitonadion). Dwie osoby pochodzenia afrykańsko-amerykańskiego o bardzo niskim stężeniu witaminy D w surowicy (<9 ng / ml) wymagało podaży dodatkowej ilości 50 000 ml cholekalcyferolu. Młodzież pochodzenia afro-amerykańskiego miała niższy poziom witaminy D. W najnowszych badaniach wykazano, że ta biologiczna cecha może ujawnić tło genetyczne lub nadmierne gromadzenia substancji, a nie wyłączny niedobór składników odżywczych (patrz rozdział dotyczący niedoborów żywieniowych otyłych dzieci i nastolatków)¹⁴. Nie stwierdzono krótkotrwałego efektu na równowagę wapnia i innych minerałów (Ph, Ca, Mg, Fe, Cu)¹⁵.

Niedawne doniesienia o ciężkiej hepatotoksyczności u dorosłych oraz o przypadkach niewydolności wątroby w ciągu jednego miesiąca po odstawieniu orlistatu powinny skłonić do zbadania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia i do ostrożnej obserwacji w przypadku stłuszczenia wątroby, zaburzenia dotyczącego aż 30% otyłych dzieci, nawet bez zwiększenia poziomu transaminaz (patrz rozdział "Beztlenowa stłuszczeniowa choroba wątroby"). Stosowanie orlistatu u dzieci i młodzieży nigdy nie powinno być formą samoleczenia pomimo aktualnie łatwej dostępności preparatu. Przeciwnie, należy go rozważnie zalecać i dokładnie monitorować działanie.

Generyczny orlistat może nie być tak wydajny, jak oryginalny produkt, a wszystkie 9 produktów zidentyfikowanych na rynku zawodzi w czterech lub więcej testach przeprowadzanych zgodnie z kryteriami firmy. Autorzy wnioskuje również, że wysoki poziom zanieczyszczeń w preparacie generycznym jest głównym problemem dotyczącym bezpieczeństwa i tolerancji¹⁶.

Naltrekson i bupropion: Naltrekson jest czystym antagonistą opioidowym. Bupropion jest słabym inhibitorem wychwytu zwrotnego noradrenaliny i dopaminy, które stymulują neurony pro-opiomelanokortynowe (POMC) w podwzgórzu. POMC jest prekursorem hormonu stymulującego α -melanocyty (MSH) i β endorfiny. α -MSH działa na receptory melanokortyny 4 (MC4R) w celu zmniejszenia ilości przyjmowanego pokarmu. W tym czasie endorfina β wysyła ujemne sygnały sprzężenia zwrotnego, które osłabiają ten efekt. Naltrexone tłumi ten negatywny efekt. Sam bupropion jest zatwierdzony do leczenia depresji zaś naltrekson w leczeniu uzależnienia od alkoholu i opioidów.

Pierwsze badania kliniczne III fazy z udziałem dorosłych dowiodły znaczny wpływ na masę ciała, nie powodując większych skutków ubocznych. Lek jest dopuszczony od 2014 roku w leczeniu nadwagi i otyłości u dorosłych zarówno przez FDA, jak i EMEA. Zgłoszone dane wskazują na wysoki współczynnik rezygnacji wynoszący od 42 do 50%, znaczący wpływ na zmniejszenie masy ciała, zwiększone ryzyko powodowania zwiększonego ciśnienia tętniczego. Autorzy proponują, aby przerwać leczenie, jeśli utrata masy ciała nie wyniesie co najmniej 5% po 12 tygodniach przy stosowaniu pełnej dawki. Należy także monitorować potencjalne psychopatologiczne skutki uboczne. To, czy lek ten będzie dopuszczony do leczenia otyłości u dzieci, jest nadal niepewne^{17,18}.

Sibutramina: Wspomnieliśmy o tym leku, aby ostrzec przed jego stosowaniem, ponieważ ten podwójny monoaminowy inhibitor wychwyty zwrotnego noradrenaliny i serotoniny został wycofany z obrotu zarówno przez EMA, jak i FDA w 2010 roku z powodu poważnych działań niepożądanych ze strony układu krążenia. U dzieci 4 z 5 badań spełniało kryteria jakości określone przez autorów przeglądu. W tym czasie, w którym było to dozwolone, wszystkie cztery przeprowadzone badania wykazały znaczące zmiany w BMI po 6 miesiącach. Sumaryczne wyniki wykazały bezwzględny spadek 1,66 kg / m² przy stosowaniu sibutraminy w porównaniu z placebo (-1.66 kg / m², 95% CI: -1,89 do -1,43, Z = 14,23, p < 0,0001). Tylko jedno badanie dało znaczące wyniki w ciągu 1 roku. Incydenty sercowo-naczyniowe i wpływ na nastrój były najczęściej zgłaszane w badaniach pediatrycznych, co ostatecznie spowodowało wycofanie się z prowadzenia badań..

Fentermina jest analogiem amfetaminy, który został po raz pierwszy zatwierdzony do krótkotrwałego stosowania przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) w 1959 r. Zwiększona tolerancja i potencjał uzależniający zostały udowodnione w badaniach długoterminowych. Działa jako środek sympatykomimetyczny i zwiększa aktywność katecholamin (dopaminy i norepinefryny / noradrenaliny) i serotoniny w ośrodkowym układzie nerwowym. Powoduje to tłumienie apetytu.

Do skutków ubocznych należy zwiększone ciśnienie krwi i częstość akcji serca. Lek ten jest przeciwwskazany u pacjentów z chorobami układu krążenia. Zalecenia FDA są krótkoterminowe na receptę tylko u dorosłych.

Fentermina i topiramat: te dwa leki w połączeniu zalecane są w celu osiągnięcia lepszej wydajności przy niższych dawkach każdego z nich, niż gdyby podawane były osobno. Topiramat stosuje się w postaci kapsułek o przedłużonym uwalnianiu. Dwa duże badania CONQUER i SEQUEL doprowadziły EMA i FDA do przeciwnych wniosków. W Europie szacuje się, że skutki psychiczne i sercowo-naczyniowe przewyższają korzyści związane z redukcją masy ciała i sercowo-naczyniowych czynników ryzyka, co ostatecznie doprowadziło do wycofania preparatu, podczas gdy w USA udzielono zezwolenia na jego stosowanie.

Topiramat to lek przeciwpadaczkowy zatwierdzony od prawie 20 lat u dzieci. Topiramat jest agonistą kwasu γ -aminomasłowego (GABA) i słabym inhibitorem anhidrazy węglanowej. Jest również stosowany jako lek przeciwmigrenowy u dorosłych i był testowany również u dzieci¹⁹. Około 25% leczonych osobników w każdym wieku rozwinęło znacznego stopnia jądłowstręt, a następnie istotną utratę masy ciała²⁰.

Przeprowadzono kilka badań III fazy u dorosłych. Pierwsi stosowali zalecany zakres dawek przeciwpadaczkowych, a ostatni - znacznie niższe dawki w połączeniu z fenterminą. Wszystkie strategie doprowadziły do znacznego zmniejszenia masy ciała²¹⁻²⁶. Duże badania z zastosowaniem niższych dawek postaci o przedłużonym uwalnianiu (23-92 mg / d) w połączeniu z fenterminą (3,75-15 mg / d) doprowadziły do jej aprobaty w leczeniu otyłości w 2012 r. przez FDA u dorosłych, jako dodatek do diety i aktywności fizycznej u osób z BMI ≥ 30 kg / m² lub 27 kg / m² i chorobami współistniejącymi. Topiramat wydaje się zmniejszać tendencję do jedzenia kompulsywnego, trudne do opanowania zaburzenie występujące u niektórych otyłych pacjentów^{27,28}, oraz w celu zmniejszenia przyrostu masy ciała wywołanego hiperfagią i neuroleptykami²³. Znaczące i częste działania niepożądane ograniczają jego stosowanie. Neurologiczne skutki uboczne to najczęściej: parestezje, zaburzenia smaku, trudności w koncentracji i sedacja. Myśli samobójcze były bardzo rzadko zgłaszane u dorosłych. Topiramat może również wywoływać kamice nerkową, gdy poziom nawodnienia jest niewystarczający.

Topiramát ma kilka interesujących cech: trwałą skuteczność, znaczny potencjał w utracie masy ciała na poziomie 5% lub więcej niż początkowa masa ciała, historię wcześniejszego stosowania u dzieci i młodzieży w długim okresie czasu. Oczekuje się, że wyniki prób pokażą, czy podgrupa otyłych dzieci i nastolatków doświadcza znacznego spadku masy ciała bez skutków ubocznych. Długoterminowa obserwacja byłaby idealna. Lek jest obecnie przedmiotem badań wśród "zdrowych" otyłych dzieci i młodzieży oraz osób cierpiących na zespół Pradera-Williego.

Lorcaserin jest wysoce selektywnym agonistą receptora 5-HT_{2C}, zatwierdzonym jako lek przeciw otyłości u dorosłych tylko przez FDA w 2012²⁹ roku, ale nie przez EMA. Głównego powody tej niezgodności upatruje się w potencjalnych skutkach ubocznych: sybutramina, która była niespecyficznym agonistą receptorów 5-HT₂ (tj. 5-HT_{2b}, a ostatecznie 5-HT_{2a}) została wycofana z powodu wpływu na występowanie zawałów mięśnia sercowego. Specyficzność lorkaseryny powinna być wolna od tak dramatycznego efektu ubocznego. FDA przed wydaniem zgody wymagało uzupełniającego badania kardiologicznego. Ostrożna kontrola i przerwanie leczenia, gdy utrata masy ciała nie osiąga 5% w ciągu 12 tygodni stosowania, jest zalecana przez FDA³⁰.

Liraglutyd jest glukagonopodobnym agonistą peptydu 1, zatwierdzonym przez EMA i FDA do leczenia nadwagi i otyłości u dorosłych. Jest wydzielany przez jelita w odpowiedzi na posiłek, wzmacnia endogenne wydzielanie insuliny indukowane przez spożycie posiłku i zmniejsza wydzielanie glukagonu. Utrata masy ciała wywołana podskórnym wstrzyknięciem liraglutylu jest zależna od dawki wynoszącej do 3,0 mg na dobę. W jego działaniu pośredniczy raczej zmniejszenie apetytu i podaży energii, a nie wzrost zużycia energii³¹.

Systematyczny przegląd i metaanalizy dotyczące wpływu agonistów receptora 1 peptydu glukagonopodobnego na utratę masy ciała, biorąc pod uwagę dwie cząsteczki, liraglutyd i eksenatyd, wykazały zauważalny, ale skromny wpływ na otyłych pacjentów z cukrzycą i bez cukrzycy. Nie zgłoszono epizodów hipoglikemii. Nastąpiła poprawa parametrów ciśnienia tętniczego i stężenia lipidów w osoczu, ale nie enzymów wątrobowych³². W niedawnym przeglądzie wykazano, że liraglutyd może zwiększać utratę masy ciała u dorosłych z nadwagą i otyłością w sposób zależny od dawki, przy stosowaniu raz na dobę dawek od 1,2 do 3,0 mg. W porównaniu z placebo i orlistatem większy odsetek pacjentów miał 5% i 10% spadek masy ciała w stosunku do wartości wyjściowych³³.

Wyniki te zostały potwierdzone w podwójnej próbie z udziałem 3731 dorosłych otyłych bez cukrzycy³⁴. Nadal są potrzebne badania kliniczne na szeroką skalę do oceny bezpieczeństwa i skuteczności liraglutylu w populacji pediatrycznej z cukrzycą typu 1. Zgodnie z naszą wiedzą, żadna próba nie ma jeszcze na celu walidacji jej stosowania w otyłości u dzieci.

Metreleptina: Odkrycie niedoboru leptyny u dzieci i potwierdzona skuteczność w leczeniu rekombinowanym analogiem ludzkiej leptyny (metreleptyny) w postaci iniekcji, otworzyło szeroką perspektywę w leczeniu ciężkiej otyłości na wczesnym etapie. Metreleptina składa się z 146 aminokwasów dojrzałej leptyny z dodatkową resztą metionylową na N-końcu rekombinowanego białka. Chociaż dotyczyło to tylko nielicznych dzieci z mutacjami genetycznymi, odkrycia te udowodniły, jak ważna jest naukowa analiza otyłości u dzieci³⁵. U dzieci niedobór leptyny był nierównomiernie związany z kilkoma zaburzeniami neuroendokrynnymi, w tym hipogonadyzmem hipogonadotropowym, centralną niedoczynnością tarczycy, która musiała być leczona we właściwy sposób³⁶.

Pierwsza grupa dzieci leczona metreleptyną posiadała mutację przesunięcia ramki odczytu genu kodującego leptynę (LEP), która doprowadziła do braku krążących leptyny. Drugi rodzaj mutacji, nieprawidłowo krążąca leptyna, uniemożliwiała wiązanie się z jej receptorem³⁷. W obu przypadkach leczenie metreleptyną zakończyło się powodzeniem. Jednakże obecne wskazania do stosowania tego leku obejmują jedynie rzadkie choroby lipodystroficzne zarówno przez EMEA (w 2012 r.), jak i przez FDA (w 2014 r.). Podczas gdy te rzadkie formy otyłości należy uznać za nowe „choroby sieroce”.

Nie zaobserwowano znaczącego zmniejszenia masy ciała, gdy metreleptynę podawano osobno dorosłym osobom cierpiącym na otyłość³⁶. U osób dorosłych cierpiących na otyłość spowodowaną dietą leptynowrażliwość została przywrócona przez skojarzenie metreleptyny z analogiem amyliny, pramlintydem. Amylina jest trzustkowym hormonem peptydowym, który jest wydzielony wraz z insuliną z trzustkowych komórek β , które wiążą specyficzny receptor w obszarze tyłomózgowia³⁸.

Atomoksetyna i metylofenidat: Ostatnio opisano skuteczne leczenie pacjentów cierpiących na chorobliwą otyłość z powodu mutacji homozygoty MC4R, stanu obecnego u około 2% otyłych młodych osób, związanego z nadpobudliwością i deficytem uwagi. Zastosowanymi lekami były w jednym przypadku metylofenidat oraz atomoksetyna, dwa leki hamujące selektywny wychwyty zwrotny serotoniny^{39, 40}. Żaden z tych leków nie jest wskazany w leczeniu otyłości u dzieci. Jednak raport potwierdza, że szczegółowa ocena mechanizmu leżącego u podstaw otyłości jest konieczna u każdego pacjenta indywidualnie a terapia powinna być prowadzona przez wyspecjalizowany zespół. Wiele badań koncentrujących się na MC4R znajduje się w fazie przedklinicznej I lub II fazy⁴¹.

Metformina: Ten środek przeciwhiperglykemiczny z rodziny biguanidów jest dopuszczony do stosowania u dorosłych i dzieci w wieku 10 lat i starszych w leczeniu cukrzycy typu 2. Metformina kontroluje hiperglykemię u pacjentów z cukrzycą, zmniejszając wątrobową produkcję glukozy, zwiększając wykorzystanie glukozy w jelitach oraz poprawiając wykorzystanie glukozy za pośrednictwem insuliny w tkankach obwodowych. Metformina indukuje aktywację AMP aktywowanej kinazy białkowej (AMPK), która jest postrzegana jako wskaźnik poziomu energii, monitorujący stan układu i energię komórkową a także który odgrywa kluczową rolę w ochronie funkcji komórki w warunkach o ograniczonej dostępności energii. Aktywacja AMPK prowadzi do następujących zmian: hamowana jest synteza glukozy, lipidów i białek, jak również wzrost komórek, podczas gdy stymulowane jest utlenianie kwasów tłuszczowych i pobór glukozy. Ta aktywacja AMPK w wątrobie i prawdopodobnie w innych tkankach jest bezpośrednią konsekwencją przejściowego deficytu energetycznego indukowanego przez łagodne i swoiste hamowanie kompleksu łańcucha oddechowego. Obecnie ocenianie jest działanie metforminy w zespole policystycznych jajników i raku czyli dwóch stanach wzmacnianych przez T2D⁴².

U pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą i u dorosłych z prediabetes obserwowano choćby nieznaczną utratę masy ciała. W związku z tym oceniano potencjalne zastosowanie metforminy u pacjentów bez cukrzycy, ale z otyłością hiperinsulinemiczną. Skuteczność metforminy w otyłości dziecięcej i młodzieńczej została wykazana w kilku badaniach. Metaanaliza opublikowana w 2012 r. obejmowała 9 badań i 498 uczestników. Istotne spadki odnotowano: BMI $-1,42 \text{ kg} / \text{m}^2$ (95% CI $-2,18$ do $-0,66$), insuliny na czczo $-9,9 \mu\text{U} / \text{ml}$ ($-3,32$ do $-6,06$), HOMA $-1,78$ ($-3,32$ do $-0,23$)⁴³. Podobne wyniki po 6 miesiącach odnotowano ostatnio w metaanalizie opierającej się na 14 badaniach. Działania niepożądane ze strony przewodu pokarmowego obserwowano u 26% leczonej grupy w porównaniu z 13% w grupie placebo. Nie zgłoszono żadnych poważnych skutków ubocznych⁴⁴. Następnie zaprojektowano 6-miesięczne RCT, a następnie 6-miesięczną otwartą terapię metforminą. W tym badaniu dawka podstawowa, ustalona na poziomie 500 mg dwa razy na dobę, została zwiększona zgodnie z tolerancją do maksymalnie 1000 mg⁴⁵.

Następnie zbadano mechanizm odpowiedzialny za ten efekt: metformina zmniejszyła poziom odczuwanego głodu w grupie otyłych dzieci z hiperinsulinemią bez cukrzycy i młodzieży w wieku od 6 do 12 lat. Efekt ten spowodował zmniejszenie ilości przyjmowanego pokarmu (-104 ± 84 Kcal vs. $+144 \pm 97$ Kcal, $p = 0,03$) i przyczynił się do łagodnego zmniejszenia masy ciała o $-3,38$ kg (95% CI od $-5,2$ do $-1,57$, $p = 0,001$), tj. Powiększa się również $1,09$ kg / m² (95% CI $-1,87$ do $-0,31$, $p = 0,006$) stężenie glukozy w osoczu na czczo i wskaźnika insulinooporności również uległo poprawie. Skutki uboczne ze strony układu żołądkowo-jelitowego ograniczały maksymalną dawkę u 17% tych pacjentów⁴⁶.

Metformina nie jest lekiem stworzonym w celu redukcji otyłości. Może pomóc otyłym młodym pacjentom z wysokim ryzykiem cukrzycy typu 2 w obniżeniu insulinooporności i ułatwieniu redukcji masy ciała. Metformina może również nie być tak skuteczna jak interwencje behawioralne w zmniejszaniu BMI, co wykazano w metaanalizie, w której odnotowano spadek o $3,04$ kg / m² (95% CI: $3,14$ do $2,94$) po 6 miesiącach, utrzymujący się po 12 miesiącach obserwacji³.

W przypadku braku przeciwwskazań, metformina jest zwykle przepisywana w dawkach od 500 mg do 1000 mg dwa razy na dobę w zależności od stopnia tolerancji. Działania niepożądane tego leku są głównie związane z nietolerancją żołądkowo-jelitową, prowadząc do stosowania mniejszych dawek niż pożądane lub nawet powodując przerwanie terapii.

Oligofruktoza, fruktan typu inuliny o właściwościach prebiotycznych, został niedawno oceniony przez RCT w ciągu 12 tygodni w grupie 97 dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 18 lat. Zastosowanym placebo była maltodekstryna. Dawki oligofruktanu wynosiły 8 g / d u dzieci w wieku 7-11 lat i 15 g / d powyżej tego wieku. Nie zaobserwowano wpływu na masę ciała⁴⁷.

Perspektywy i wnioski

Ocena i leczenie otyłości u dzieci i młodzieży jest złożonym zadaniem wymagającym ustawicznego szkolenia medycznego, współpracy lekarzy, psychologów, specjalistów z zakresu aktywności fizycznej oraz dietetyków⁴⁸. Wiek, wzrost i dojrzenie intelektualne to odrębne cechy między dziećmi, nastolatkami i dorosłymi, które należy wziąć pod uwagę. Najpierw należy przeprowadzić możliwie najlepszą ocenę kliniczną, psychosocjologiczną i biologiczną, w tym wykrycie powikłań, w celu wdrożenia ad hoc elementów ukierunkowanych na indywidualnie cechy i potrzeby. Część niepowodzeń terapeutycznych jest jedynie konsekwencjami niewłaściwej oceny tła psychicznego lub sprawności fizycznej. Wg naszego doświadczenia częstym problemem jest trudność w rozróżnieniu pomiędzy brakiem satysfakcji z przyjmowania pokarmu a jedzeniem kompulsywnym. Oba problemy czasami łączą się u jednego nastolatka, prowadzą do otyłości, ale wymagają dość wyraźnych podejść terapeutycznych, w których należy zastosować różne leki⁴⁹. Poprawa sprawności fizycznej może wymagać dostosowania programu szkoleniowego, który jest bardziej złożony niż zwykły wzrost spontanicznej aktywności fizycznej (patrz odpowiednie rozdziały).

Leki nie powinny być zalecane zamiast innych metod leczenia, ale w większości przypadków powinny być krokiem do omówienia przed wykonaniem operacji bariatrycznej. Nowe techniki, takie jak interwencje lub wsparcie metodami elektronicznymi mogą zwiększyć wskaźnik skuteczności istniejących metod, ale nadal wymagają oceny.

Poprawa zrozumienia i klasyfikacji różnych rodzajów otyłości jest jedynym sposobem na uniknięcie ogromnej porażki w próbach leczenia farmakologicznego. Leczenie metreleptiną pokazuje, jak skuteczne może być takie podejście. Ostatnie publikacje wskazują, że ten sposób postępowania to dopiero początek,

jest ukierunkowany na odkrywanie nowych leków, jak również ponowną ocenę i przewartościowanie istniejących leków^{12, 39, 50}. Najbardziej zbadane i najprawdopodobniej najbardziej obiecujące leki to agoniści MC4R, nowi agoniści GLP1 i pochodne greliny i PYY.

References

1. Toplak H, Woodward E, Yumuk V, Oppert JM, Halford JC, Fruhbeck G. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes Facts* 2015; 8:166-74.
2. White B, Jamieson L, Clifford S, et al. Adolescent experiences of anti-obesity drugs. *ClinObes* 2015; 5:116-26.
3. Oude Luttikhuis H, Baur L, Jansen H, et al. Interventions for treating obesity in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2009:CD001872.
4. Schork NJ. Personalized medicine: Time for one-person trials. *Nature* 2015; 520:609-11.
5. Viner RM, Hsia Y, Tomsic T, Wong IC. Efficacy and safety of anti-obesity drugs in children and adolescents: systematic review and meta-analysis. *Obes Rev* 2009; 11:593-602.
6. Iughetti L, China M, Berri R, Predieri B. Pharmacological treatment of obesity in children and adolescents: present and future. *J Obes* 2011; 2011:928165.
7. Sherafat-Kazemzadeh R, Yanovski SZ, Yanovski JA. Pharmacotherapy for childhood obesity: present and future prospects. *Int J Obes (Lond)* 2012; 37:1-15.
8. Kanekar A, Sharma M. Pharmacological approaches for management of child and adolescent obesity. *J Clin Med Res* 2010; 2:105-11.
9. McGovern L, Johnson JN, Paulo R, et al. Clinical review: treatment of pediatric obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *J ClinEndocrinolMetab* 2008; 93:4600-5.
10. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA* 2014; 311:74-86.
11. Derosa G, Maffioli P. Anti-obesity drugs: a review about their effects and their safety. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 11:459-71.
12. Domecq JP, Prutsky G, Leppin A, et al. Clinical review: Drugs commonly associated with weight change: a systematic review and meta-analysis. *J ClinEndocrinolMetab* 2015; 100:363-70.
13. Bellocchio L, Soria-Gomez E, Quarta C, et al. Activation of the sympathetic nervous system mediates hypophagic and anxiety-like effects of CB (1) receptor blockade. *Proc Natl AcadSci U S A*; 110:4786-91.
14. McDuffie JR, Calis KA, Booth SL, Uwaifo GI, Yanovski JA. Effects of orlistat on fat-soluble vitamins in obese adolescents. *Pharmacotherapy* 2002; 22:814-22.
15. Zhi J, Moore R, Kanitra L. The effect of short-term (21-day) orlistat treatment on the physiologic balance of six selected macrominerals and microminerals in obese adolescents. *J Am CollNutr* 2003; 22:357-62.

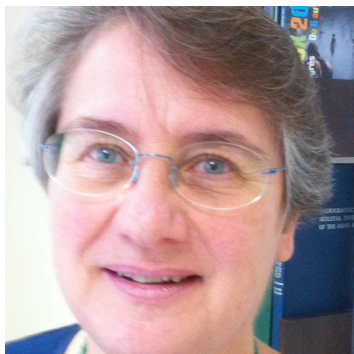
16. Taylor PW, Arnet I, Fischer A, Simpson IN. Pharmaceutical quality of nine generic orlistat products compared with Xenical(r). *Obes Facts*; 3:231-7.
17. Makowski CT, Gwinn KM, Hurren KM. Naltrexone/bupropion: an investigational combination for weight loss and maintenance. *Obes Facts*; 4:489-94.
18. Yanovski SZ, Yanovski JA. Naltrexone extended-release plus bupropion extended-release for treatment of obesity. *JAMA* 2015; 313:1213-4.
19. Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs for the treatment of nonepileptic conditions. *Nat Med* 2004; 10:685-92.
20. Klein KM, Theisen F, Knake S, et al. Topiramate, nutrition and weight change: a prospective study. *J NeurolNeurosurg Psychiatry* 2008; 79:590-3.
21. Astrup A, Caterson I, Zelissen P, et al. Topiramate: long-term maintenance of weight loss induced by a low-calorie diet in obese subjects. *Obes Res* 2004; 12:1658-69.
22. Bray GA, Hollander P, Klein S, et al. A 6-month randomized, placebo-controlled, dose-ranging trial of topiramate for weight loss in obesity. *Obes Res* 2003; 11:722-33.
23. Kramer CK, Leitao CB, Pinto LC, Canani LH, Azevedo MJ, Gross JL. Efficacy and safety of topiramate on weight loss: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev*;12: e338-47.
24. Allison DB, Gadde KM, Garvey WT, et al. Controlled-release phentermine/topiramate in severely obese adults: a randomized controlled trial (EQUIP). *Obesity (Silver Spring)*; 20:330-42.
25. Gadde KM, Allison DB, Ryan DH, et al. Effects of low-dose, controlled-release, phentermine plus topiramate combination on weight and associated comorbidities in overweight and obese adults (CONQUER): a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*; 377:1341-52.
26. Garvey WT, Ryan DH, Look M, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *Am J Clin Nutr*; 95:297-308.
27. Leombruni P, Lavagnino L, Fassino S. Treatment of obese patients with binge eating disorder using topiramate: a review. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2009; 5:385-92.
28. Hay PJ, Claudino AM. Clinical psychopharmacology of eating disorders: a research update. *Int J Neuropsychopharmacol* 2012; 15:209-22.
29. Colman E, Golden J, Roberts M, Egan A, Weaver J, Rosebraugh C. The FDA's assessment of two drugs for chronic weight management. *N Engl J Med*; 367:1577-9.
30. Halpern B, Halpern A. Safety assessment of FDA-approved (orlistat and lorcaserin) anti-obesity medications. *Expert Opin Drug Saf*; 14:305-15.
31. Wadden TA, Hollander P, Klein S, et al. 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; 37:1443-51.

32. Vilsboll T, Christensen M, Junker AE, Knop FK, Gluud LL. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: systematic review and meta-analyses of randomised controlled trials. *BMJ*;344: d7771.
33. Clements JN, Shealy KM. Liraglutide: An Injectable Option for the Management of Obesity. *Ann Pharmacother* 2015.
34. Pi-Sunyer X, Astrup A, Fujioka K, et al. A Randomized, Controlled Trial of 3.0 mg of Liraglutide in Weight Management. *N Engl J Med*; 373:11-22.
35. Farooqi IS, Wangensteen T, Collins S, et al. Clinical and molecular genetic spectrum of congenital deficiency of the leptin receptor. *N Engl J Med* 2007; 356:237-47.
36. Vatier C, Gautier JF, Vigouroux C. Therapeutic use of recombinant methionyl human leptin. *Biochimie*; 94:2116-25.
37. Wabitsch M, Funcke JB, Lennerz B, et al. Biologically inactive leptin and early-onset extreme obesity. *N Engl J Med*; 372:48-54.
38. Roth JD, Roland BL, Cole RL, et al. Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: evidence from nonclinical and clinical studies. *Proc Natl AcadSci U S A* 2008; 105:7257-62.
39. Pott W, Albayrak O, Hinney A, Hebebrand J, Pauli-Pott U. Successful treatment with atomoxetine of an adolescent boy with attention deficit/hyperactivity disorder, extreme obesity, and reduced melanocortin 4 receptor function. *Obes Facts* 2013; 6:109-15.
40. Pott W, Albayrak O, Hinney A, Hebebrand J, Pauli-Pott U. Successful treatment with atomoxetine of an adolescent boy with attention deficit/hyperactivity disorder, extreme obesity, and reduced melanocortin 4 receptor function. *Obes Facts*; 6:109-15.
41. Fani L, Bak S, Delhanty P, van Rossum EF, van den Akker EL. The melanocortin-4 receptor as target for obesity treatment: a systematic review of emerging pharmacological therapeutic options. *Int J Obes (Lond)*; 38:163-9.
42. Viollet B, Guigas B, Sanz Garcia N, Leclerc J, Foretz M, Andreelli F. Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview. *ClinSci (Lond)* 2012; 122:253-70.
43. Bouza C, Lopez-Cuadrado T, Gutierrez-Torres LF, Amate J. Efficacy and safety of metformin for treatment of overweight and obesity in adolescents: an updated systematic review and meta-analysis. *Obes Facts* 2012; 5:753-65.
44. McDonagh MS, Selph S, Ozpinar A, Foley C. Systematic review of the benefits and risks of metformin in treating obesity in children aged 18 years and younger. *JAMA Pediatr* 2014; 168:178-84.
45. Yanovski JA, Krakoff J, Salaita CG, et al. Effects of metformin on body weight and body composition in obese insulin-resistant children: a randomized clinical trial. *Diabetes* 2011; 60:477-85.

46. Adeyemo MA, McDuffie JR, Kozlosky M, et al. Effects of metformin on energy intake and satiety in obese children. *Diabetes ObesMetab* 2015; 17:363-70.
47. Liber A, Szajewska H. Effect of oligofructose supplementation on body weight in overweight and obese children: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Br J Nutr* 2014; 112:2068-74.
48. Baur LA, Hazelton B, Shrewsbury VA. Assessment and management of obesity in childhood and adolescence. *Nat Rev GastroenterolHepatol* 2011; 8:635-45.
49. Bishop-Gilyard CT, Berkowitz RI, Wadden TA, Gehrman CA, Cronquist JL, Moore RH. Weight reduction in obese adolescents with and without binge eating. *Obesity (Silver Spring)* 2010; 19:982-7.
50. Finan B, Yang B, Ottaway N, et al. A rationally designed monomeric peptide triagonist corrects obesity and diabetes in rodents. *Nat Med* 2015; 21:27-36.

~ O autorach ~

Marie-Laure Frelut

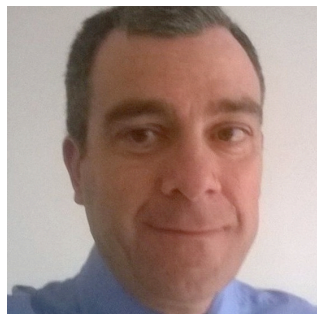


Marie-Laure Frelut jest pediatrą. Zaangażowała się w dziedzinie dziecięcej otyłości w latach 90., kiedy to zaczęła prowadzić oddział szpitalny dla nastolatków z otyłością ciężkiego stopnia.

Od tamtej pory prowadzi szeroki zakres badań klinicznych w Klinikach Uniwersytetu Paryskiego.

Jest współzałożycielką Europejskiego Stowarzyszenia Otyłości Dziecięcej (ECOG) oraz IOTF. Jako znany ekspert w dziedzinie odżywiania oraz otyłości dziecięcej jest członkinią wielu narodowych francuskich a także europejskich towarzystw naukowych. Została nagrodzona przez Narodową Francuską Akademię Medycyny.

Gianpaolo De Filippo



Gianpaolo De Filippo jest pediatrą endokrynologiem na Uniwersytecie Dud Parid.

Uzyskał dyplom lekarza, ukończył specjalizację z pediatrii i otrzymał tytuł doktora w dziedzinie patofizjologii klinicznej i medycyny eksperymentalnej na Uniwersytecie Fryderyka II w Neapolu. Formował się akademicko we współpracy ze Szpitalem Saint Vincent de Paul w Paryżu i uzyskał specjalizację w dziedzinie endokrynologii i diabetologii pediatrycznej a także podstawowej hormonologii na Uniwersytecie Rene Descartes w Paryżu.

Obecnie jest odpowiedzialny za kliniczne programy badawcze dotyczące ciężkiej otyłości u dzieci oraz nastolatków na Uniwersytecie Sud w Paryżu, ze szczególnym uwzględnieniem zaburzeń metabolicznych ciężkiej otyłości oraz chirurgii bariatrycznej.

Jest aktywnym członkiem wielu towarzystw naukowych (włoskich oraz francuskich towarzystw endokrynologii dziecięcej, europejskiego stowarzyszenia endokrynologicznego), autor prac naukowych na temat komplikacji metabolicznych ciężkiej otyłości, począwszy od wieku dziecięcego do dorosłego oraz recenzent z zakresu endokrynologii oraz chorób metabolicznych.

~ Jak korzystać z tego artykułu ~

Możesz **używać, udostępniać i kopiować te treści**, cytując ten artykuł w następujący sposób:

M.L. Frelut, G.D. Filippo. Farmakoterapia otyłości u dzieci i młodzieży. The ECOG's eBook on Child and Adolescent Obesity. Źródło: ebook.ecog-obesity.eu

Upewnij się również, że podczas korzystania z tej treści masz **odpowiedni kredyt**. Odwiedź ebook.ecog-obesity.eu/terms-use/summary/, aby uzyskać więcej informacji.

~ Słowo końcowe ~

Dziękuję Ci za przeczytanie tego artykułu.

Jeśli uważasz, że ten artykuł jest wartościowy, udostępnij go komuś, kto może być nim zainteresowany.

Odwiedź także ebook.ecog-obesity.eu, aby przeczytać i pobrać więcej informacji związanych z otyłością dziecięcą.