

PIERZAK-STĘPIEŃ, Monika. Available therapies for the treatment of obesity. Are lifestyle modifications and pharmacotherapy enough to reduce weight? - review of the literature. *Journal of Education, Health and Sport*. 2023;44(1):128-155. eISSN 2391-8306. <http://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.44.01.009>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/45211>
<https://zenodo.org/record/8246540>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 17.07.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Physical Culture Sciences (Field of Medical sciences and health sciences); Health Sciences (Field of Medical Sciences and Health Sciences). Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 17.07.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przynależność dyscypliny naukowej: Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu). © The Authors 2023; This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike. (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper. Received: 19.07.2023. Revised:10.08.2023. Accepted: 14.08.2023. Published: 19.08.2023.

Dostępne terapie w leczeniu otyłości. Czy modyfikacja stylu życia i farmakoterapia są wystarczające w redukcji masy ciała? - przegląd literatury

Monika Pierzak-Stępień¹

¹ Zakład Żywienia i Dietetyki, Instytut Nauk o Zdrowiu, Collegium Medicum, Uniwersytet Jana Kochanowskiego, Kielce, Polska, Kierownik Zakładu : Edyta Suliga Prof. JKU, PhD
Monika Pierzak-Stępień ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4367-4465>

Streszczenie

Wstęp: Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) otyłość definiuje, jako ”nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, które stanowi zagrożenie dla zdrowia”. Wynika ona z zależności zachodzących pomiędzy czynnikami genetycznymi, kulturowymi oraz społeczno-ekonomicznymi. Wybór terapii w leczeniu nadwagi i otyłości zależy od wskaźnika masy ciała BMI, indywidualnych predyspozycji, chorób współistniejących oraz historii związanej z masą ciała. Wśród metod leczenia wyróżnia się; modyfikację diety, zmianę stylu życia, farmakoterapię oraz chirurgię bariatryczną. Każda z tych metod leczenia może być stosowana indywidualnie bądź, jako leczenie skojarzone wykorzystujące znajomość fizjologii.

Celem pracy jest ocena skuteczności leczenia nadwagi i otyłości wykorzystując farmakoterapię i modyfikację stylu życia.

Materiał i Metodyka: Materiał badawczy zbierano przeszukując bazy z artykułami naukowymi dotyczącymi tematyki otyłości, farmakoterapii w otyłości, wpływu modyfikacji stylu życia, zachowań behawioralnych oraz aktywności fizycznej na redukcję tkanki

tłuszczowej. Wykorzystano bazę naukową Pubmed i Web of Science. Uwzględniano artykuły badawcze, przeglądy systematyczne, metaanalizy.

Podsumowanie Otyłość to epidemia XXI wieku, niosąca za sobą szereg negatywnych następstw. Niezwykle istotna jest profilaktyka choroby, szybkie rozpoznanie i wdrożenie odpowiedniego leczenia pozwalającego na redukcję zbędnej tkanki tłuszczowej i nadmiernych kilogramów. Zmiana stylu życia obejmująca modyfikację diety, wdrożenie aktywności fizycznej i farmakoterapia to obiecujące metody leczenia nadwagi i otyłości.

Słowa kluczowe: otyłość, leczenie otyłości, farmakoterapia w otyłości, dieta i aktywność fizyczna w otyłości,

Available therapies for the treatment of obesity. Are lifestyle modifications and pharmacotherapy enough to reduce weight? - review of the literature

Monika Pierzak-Stępień¹

¹ Department of Nutrition and Dietetics, Institute of Health of Sciences, Collegium Medicum, Jan Kochanowski University, Kielce, Poland Head of the Department: Edyta Suliga Prof. JKU, PhD <https://orcid.org/0000-0002-4367-4465>

Summary

Introduction: The World Health Organization (WHO) defines obesity as "abnormal or excessive accumulation of adipose tissue that poses a health risk". It results from the interdependencies between genetic, cultural, and socio-economic factors. The choice of therapy in the treatment of overweight and obesity depends on body mass index (BMI), individual predispositions, comorbidities and weight history. Among the treatment methods stand out, dietary modification, lifestyle changes, pharmacotherapy, and bariatric surgery. Each of these treatments can be used individually or as a combination treatment using knowledge of physiology.

The aim of the study is to assess the effectiveness of overweight and obesity treatment using pharmacotherapy and lifestyle modification.

Material and Methods: The research material was collected by searching databases with scientific articles about obesity, pharmacotherapy in obesity, the impact of lifestyle modifications, behavioral behavior, and physical activity on the reduction of body fat. The

scientific database Pubmed and Web of Science were used. Research articles, systematic reviews and meta-analyses were included.

Summary Obesity is an epidemic of the 21st century, bringing with it several negative consequences. Prevention of the disease, quick diagnosis, and implementation of appropriate treatment to reduce unnecessary fat and excess weight are extremely important. Lifestyle change including dietary modification, physical activity and pharmacotherapy are promising treatments for overweight and obesity.

Key words: obesity, obesity treatment, pharmacotherapy in obesity, diet, and physical activity obesity,

Wstęp

Otyłość jest wieloczynnikową jednostką chorobową, która stanowi poważny problem zarówno zdrowotny, jaki ekonomiczny na skalę całego świata. Najczęstszą przyczyną śmierci oraz niepełnosprawności w krajach europejskich stanowią choroby przewlekłe, których podłoża należy szukać w narastającym problemie nadwagi i otyłości. Choroba uznana jest za piątą przyczynę zgonów na całym świecie [14]. Światowa Organizacja Zdrowia szacuje, że w roku 2030 30% zgonów będzie wynikiem chorób cywilizacyjnych, które można powstrzymać poprzez wdrożenie surowej profilaktyki, ukierunkowanej na redukcję czynników ryzyka [39]. Dlatego też priorytetem w walce z otyłością i jej konsekwencjami powinna stać się wczesna identyfikacja choroby, redukcja czynników ryzyka, diagnoza i szybkie wdrożenie leczenia. Częstość występowania otyłości wzrosła o 47,1% u dzieci i 27,5% u osób dorosłych w ciągu trzech ostatnich dekad [3]. Dane te potwierdza raport Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) z roku 2020 i 2021, z którego wynika że otyłość w sposób dramatyczny przyczynia się do zwiększenia niepełnosprawności, zachorowalności na cukrzycę typu 2 i choroby nowotworowe [39]. Na przestrzeni lat częstość występowania otyłości uległa potrojeniu.

W dorosłej populacji osób w Stanach Zjednoczonych ponad dwie trzecie (70,2%) to ludzie z nadwagą i otyłością a połowa z dorosłych (48,5%) posiada stan przedcukrzycowy lub choruje na cukrzycę [39]. Zmiany nawyków żywieniowych na tzw. dietę zachodnią, zwiększona dostępność do wysokokalorycznej żywności, postępująca urbanizacja, przemiany społeczno-gospodarcze, zmiana stylu życia i przemiany demograficzne są przyczyną rozwoju otyłości nie tylko w krajach rozwiniętych, ale także w tych o niskich i średnich dochodach [5].

National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) wskazuje, że średnie dzienne spożycie energii wzrosło u kobiet o 355 kcal/dzień a u mężczyzn o 168 kcal/dzień od roku 1971 do roku 2000. Fakt ten jest dosyć niepokojący wiąże się z przyrostem masy ciała średnio o 8 kilogramów rocznie u mężczyzn i 16 kilogramów u kobiet [23]. W Europie częstość występowania choroby wzrosła o 10 do 40% na przestrzeni tylko ostatnich 10 lat [5]. Otyłość określana jest mianem epidemii, która dotyczy ponad 2 miliardy ludzi. Od roku 1975 odnotowuje się jej trzykrotny wzrost w całej populacji. Dane epidemiologiczne wskazują, że w 10 do 13% jest przyczyną przedwczesnych zgonów oraz generuje wyższy koszt związany z ochroną zdrowia średnio od 2 do 7% głównie w krajach zachodnich [6]. Wzrost wskaźnika BMI o 5 jednostek powyżej 25 kg/m² wiąże się ze zwiększoną śmiertelnością ogólną o 29%, śmiertelnością naczyniową o 41% oraz śmiertelnością wynikającą z cukrzycy o 210%. Dane statystyczne wskazują, że nadwaga oraz jednostki chorobowe indukowane nadmiarem tkanki tłuszczowej są odpowiedzialne za 2,8 miliona zgonów w ciągu roku [7]. W Wielkiej Brytanii 26% dorosłych oraz dzieci zostało sklasyfikowane, jako osoby otyłe. W skali roku koszty związane z leczeniem otyłości i jej konsekwencji wyniosły Wielką Brytanię 1,6 miliarda funtów. Do roku 2050 koszty te mają się podwoić [3]. Dane International Obesity Task Force (IOTF) wskazują, że około 1,1 miliarda dorosłych osób ma nadwagę z czego 312 milionów jest otyła [4]. Lette i wsp. [20], wskazują, że nakłady finansowe wiążące się z opieką, będącą efektem chorób spowodowanych nadwagą stanowią 26% wszystkich nakładów finansowych. Najczęściej wynikają z T2DM, zwyrodnienia stawów oraz raka endometrium. Otyłości sprzyja również pandemia COVID-19, która wpłynęła na zmianę stylu życia.

WHO definiuje otyłość jako "nieprawidłowe lub nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, które stanowi zagrożenie dla zdrowia"[3]. Wynika ona z zależności zachodzących pomiędzy czynnikami genetycznymi, kulturowymi oraz społeczno-ekonomicznymi. Chen i wsp. [15], w opracowaniu wskazali, że czynnikami predykcyjnymi w otyłości w wieku dorosłym są; funkcjonowanie neurologiczne w dzieciństwie, palenie przez matkę w czasie ciąży, wykształcenie, sumienność, stabilność emocjonalna u kobiet. Z kolei Ishida i wsp. [16], wykazali, że do czynników ryzyka wpływających na rozwój nadwagi i otyłości u osób dorosłych należą; nieregularne spożywanie posiłków, niski poziom życia, stres, depresja, niski poziom subiektywnej satysfakcji z życia codziennego oraz niskie dochody. Badacze nie potwierdzili, że czynnikiem determinującym nagromadzenie się nadmiernej tkanki tłuszczowej są poziom wykształcenia i stopień aktywności fizycznej. Sun i wsp. [17], do czynników determinujących otyłość zaliczają czynniki socjodemograficzne:

wiek, pochodzenie etniczne, poziom wykształcenia/edukacji, względny status życiowy oraz czynniki behawioralne: palenie, spożywanie alkoholu, spożywanie czerwonego mięsa. Podobne uwarunkowania otyłości są wymienione przez Al-Raddadia i wsp. [18], badacze wskazują na palenie, pochodzenie etniczne i niską aktywność fizyczną.

Mechanizmy wpływające na rozwój otyłości

Otyłość jest stanem przewlekłym, w którym wiele z czynników ryzyka oddziałuje na siebie, doprowadzając do zaburzenia równowagi w bilansie energetycznym, co prowadzi do rozwoju nadwagi i otyłości [16]. Wyróżniamy kilka mechanizmów, które doprowadzają do nadmiernego nagromadzenia się tkanki tłuszczowej w ustroju człowieka. Jednym z nich jest brak równowagi w bilansie energetycznym. Stan bilansu energetycznego ściśle kontrolowany jest przez złożone relacje zachodzące pomiędzy ośrodkowym układem nerwowym (OUN) a tkanką tłuszczową, trzustką, wątrobą i jelitami [39]. Ilość kalorii przyjmowanych ze środowiska zewnętrznego jest zbyt wysoka w stosunku do ilości kalorii wydatkowanych, co jest główną przyczyną zaburzeń w bilansie energetycznym skutkującą nadwagą i otyłością. Wyniki z badań wskazują, że za pobór energii odpowiada podstawowa przemiana materii (RMR) oraz tzw. czynnik behawioralny, czyli stopień podejmowanej aktywności fizycznej, które oddziałują na mechanizmy kontrolujące apetyt i uczucie sytości. Jest to wynik stężeń peptydów żołądkowo-jelitowych (GI) w osoczu takich jak: grelina, cholecystokinina (CCK) i glukagonopodobny peptyd-1 (GLP-1), a także zmian we wrażliwości tkanek na insulinę i leptynę [8]. Leptyna jest 167-aminokwasowym hormonem syntezowanym przez adipokinę (białą tkankę tłuszczową), którego stężenie w płynach ustrojowych uzależnione jest od ilości nagromadzonej tkanki tłuszczowej w ustroju. Stymuluje proopiomelanokryty (POMC) i hamuje wydzielanie neuronów neuropeptydu Y (NPY)/peptydu związanego z agouti (AgRP) w podwzgórzu [39]. Insulina jest hormonem wydzielanym przez komórki B-trzustkowe. Tak jak, w przypadku leptyny wysokie stężenie insuliny w efekcie doprowadzi do zmniejszonego spożycia pokarmu [39]. Za otyłość w większym stopniu odpowiada jakość przyjmowanych składników odżywczych i ich źródło [5]. Na rozwój otyłości wpływa epigenetyka, choroby współistniejące oraz ich leczenie, niska aktywność fizyczna, nieprawidłowa dieta, mikrobiom jelitowy, brak snu lub sen nieregularny, a także zaburzenia w gospodarce hormonalnej [3]. Wyniki badania Brady i wsp. [21], potwierdzają, że sen nieregularny: krótki sen i długi czas trwania snu są istotnie związane z wyższą masą ciała i obwodem talii. Według badaczy 6-7 godzin snu na dobę wiąże się z najniższymi wskaźnikami otyłości. Predyspozycje genetyczne do rozwoju otyłości dzieli się na predyspozycje; monogenowe, poligenowe i otyłość

syndromiczną. Otyłość monogenowa jest efektem mutacji w obrębie jednego genu, zlokalizowanego najczęściej na szlaku leptyna-melanokortyna. Otyłość syndromiczna wynika z zaburzeń neurorozwojowych oraz innych wad rozwojowych poszczególnych narządów i układów. Może obejmować zmiany w obrębie jednego genu lub w całym regionie chromosomalnym składającym się z kilku genów. Otyłość poligenowa wynika z mutacji w obrębie wielu genów. Wśród obciążeń genetycznych warunkujących rozwój otyłości wyróżnia się zespół Pradera-Williego. Jest to zaburzenie neurorozwojowe z upośledzoną funkcją podwzgórza, wynikająca z niedoboru imprintowanych genów [3]. Kolejnym istotnym czynnikiem wpływającym na zwiększoną predyspozycję do otyłości są zaburzenia w mikrobiomie jelitowym (dysbioza). Mikrobiota jelitowa uważana jest za istotny narząd endokryny wpływający na równowagę energetyczną organizmu oraz odporność. Zaburzenia w mikroflorze jelitowej prowadzą do zapalenia błony śluzowej jelita. Mikroflora jelitowa jest złożonym ekosystemem, w skład którego wchodzi około 10¹¹ – 10¹² mikroorganizmów na gram treści jelitowej zlokalizowanych głównie w jelicie i okrężnicy. Mikrobiota syntezuje dużą liczbę fizjologicznie czynnych substancji wykazujących zarówno działanie korzystne, jak i negatywne na organizm. Do substancji o korzystnym działaniu należy zaliczyć: krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, substancje o działaniu przeciwbólowym, przeciwzapalnym, przeciwutleniającym. Z kolei do substancji o działaniu niekorzystnym na organizm zaliczyć należy: czynniki rakotwórcze, neurotoksyny oraz immunotoksyny. Substancje te mogą przedostać się do krwi oraz wpływać na regulację ekspresji genów, przez co bezpośrednio oddziaływać na odporność i procesy metaboliczne ustroju. Prawidłowo funkcjonująca mikroflora jelitowa bierze aktywny udział w metabolizmie tłuszczu, węglowodanów, syntezie witamin, proliferacji komórek nabłonka oraz protekcji przed groźnymi patogenami. Bakterie bytujące w jelicie mogą, także rozkładać cząstki niestrawionych składników odżywczych np. polisacharydy roślinne czy oligosacharydy mleka ludzkiego [13]. Zaburzona równowaga w mikroflorze jelitowej doprowadza do wzrostu apetytu, zaburzeń w procesach metabolicznych, w konsekwencji prowadzi do rozwoju otyłości [9]. Dysbioza w populacji drobnoustrojów jest przyczyną rozwoju wielu chorób między innymi; zaburzeń o podłożu neurologicznym, niedożywienia, nieswoistych chorób zapalnych jelit, cukrzycy i otyłości [13]. W przewodzie pokarmowym bytują nie tylko bakterie, ale także archeony i eukarya. Eukarya są mikroorganizmami, które zbudowane są ze struktur otoczonych błonami, głównie jest to jądro. W przewodzie pokarmowym bytuje około 500-1000 różnych gatunków bakterii. Największą częścią tej populacji są bakterie beztlenowe, stanowiące 95% wszystkich mikroorganizmów. Wśród populacji bakterii 90% należy do

dwóch lini filogenetycznych jest to Bacteroidetes (Bacteroides spp.) oraz Firmicutes (Bacillus spp.) [8]. Do innych ważnych gromad należy Actinobacteria (Bifidobacterium spp.), Verrucomicrobia (Akkermansia spp.) oraz Proteobacteria (Escherichia, Helicobacter). Na dziś są opisane trzy główne skupiska bakterii-enterotypów, należą do nich; Bacteroides-enterotyp 1, Prevotella-enterotyp 2 oraz Ruminococcus-enterotyp 3. Bacteroides jest enterotypem, który wiąże się z dietą bogatą w tłuszcze zwierzęce i białko, z kolei enterotyp Prevotella wiąże się z dietą bogatą w węglowodany [10]. Wyniki badań wskazują, że bakterie, wirusy, archeony oraz drobnoustroje eukariotyczne na codzień bytujące w jelitach, mogą przyczyniać się do zwiększania pozyskiwania energii z diety [3]. Turnbaugh i wsp. już w 2006 roku zasugerowali, że mikrobiota jelitowa mobilizuje do zwiększonego pozyskiwania składników odżywczych, przez co generuje rozwój otyłości [11]. Istotnym czynnikiem, który wpływa na rozwój otyłości są zaburzenia w gospodarce hormonalnej. Przyjmowanie pokarmu ze środowiska zewnętrznego zależne jest od sygnałów nerwowych oraz hormonalnych przekazywanych pomiędzy jelitami a ośrodkowym układem nerwowym (OUN). Do hormonów wysyłających sygnały do obszarów OUN odpowiedzialnych za regulowanie apetytu należą: leptyna, peptyd glukagonopodobny (GLP), peptyd tyrozyno-tyrozyna (PYY), oksyntomodulina (OXM) oraz cholecystokinina (CCK). Po posiłku stężenie hormonów wzrasta i jest proporcjonalne do składu oraz kaloryczności posiłku. Hormony inkretynowe, nazywane peptydami jelitowymi stymulują wydzielanie insuliny, po spożyciu składników odżywczych. Polipeptyd insulintropowy (GIP) zależny od glukozy wydzielany jest w górnym odcinku jelita cienkiego przez komórki K, z kolei peptyd glukagonopodobny-1 (GLP-1) syntezowany jest w enteroendokrynych komórkach L w dolnym odcinku jelita. Odpowiadają za efekt inkretynowy, polegający na zwiększaniu odpowiedzi sekrecyjnej insuliny na doustną podaż glukozy. Działanie GLP-1 oraz GIP wiąże się również z wpływem na komórki tłuszczowe, układ sercowo-naczyniowy i kości. GLP-1 stymuluje biosyntezę insuliny, hamuje wydzielanie glukagonu, redukuje przyjmowanie pokarmu, wpływa troficznie na trzustkę i na opóźnienie opróżniania żołądka oraz wydzielanie kwasu [12].

Narzędzia pozwalające na rozpoznanie choroby i jej konsekwencje

Najczęściej używanym w badaniach, służącym rozpoznaniu i klasyfikacji choroby jest wskaźnik masy ciała (body mass index), inaczej określany, jako wskaźnik Queteleta. Wskaźnik BMI wyraża stosunek masy ciała (kg) do wzrostu podniesionego do kwadratu (m²). BMI jest parametrem łatwym do wyliczenia, niestety posiadającym wiele ograniczeń. Na jego związek z tkanką tłuszczową oddziałują takie czynniki jak; wiek, pochodzenie etniczne

oraz masa mięśniowa. Innymi parametrami antropometrycznymi, służącymi ocenie stanu odżywienia i indywidualnego ryzyka chorób związanych z otyłością są pomiary obwodu tali (WC), pomiar grubości fałdu skórno-tłuszczowego (SFT) oraz wskaźnik WHR (waist-hip ratio). Wskaźnik WHR określa stosunek obwodu tali do obwodu bioder, jest prostym parametrem, na podstawie którego określa się otyłość centralną, nagromadzenie nadmiaru tkanki tłuszczowej w okolicy jamy brzusznej. Do oceny stanu odżywienia wykorzystuje się także parametry biochemiczne. Ocena stanu odżywienia metodą biochemiczną jest obiektywna, powtarzalna i wiarygodna. Otyłość jest przyczyną zwiększonej chorobowości i śmiertelności dotykającą ludzi z różnych grup wiekowych. Doprowadza do wielu niekorzystnych zmian strukturalnych i funkcjonalnych w organizmie. Do rozpoznania i klasyfikacji zaburzeń indukowanych otyłością wykorzystuje się biologiczne wskaźniki nazwane biomarkerami. Do najczęściej stosowanych zalicza się adipocytokiny, stres oksydacyjny, mikrobiotę jelitową, biomarkery zapalne, mikro-RNA, stężenie składników odżywczych oraz profil komórek krwi [5]. W celu precyzyjnej oceny zawartości tkanki tłuszczowej w ustroju wykonuje się takie badania jak: tomografię komputerową, rezonans magnetyczny, rentgenowską absorpcjometrię podwójnej energii DXA (dual energy X-ray absorptiometry), bioimpedancję elektryczną (BIA), pomiar przewodnictwa elektrycznego ustroju (TOBEC) [1]. Nagromadzenie zbyt dużych ilości tkanki tłuszczowej oraz wysoki wskaźnik BMI są czynnikami predykcyjnymi wielu zaburzeń metabolicznych w ustroju. Otyłość zwiększa ryzyko zachorowania na cukrzycę typu 2 (T2DM), zespół metaboliczny (MetS), choroby sercowo-naczyniowe, hiperlipidemię, nadciśnienie tętnicze, niealkoholową chorobę stłuszczeniową wątroby (NAFLD), obturacyjny bezdech senny, choroby neurodegradacyjne, przewlekłą chorobę nerek (CKD), depresję, a także choroby nowotworowe [3,5,12]. Wykazano, że u osób z nadmierną ilością tkanki tłuszczowej ryzyko wystąpienia nadciśnienia tętniczego krwi jest 3,5 - krotnie wyższe w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała [5]. Wyniki z badania Xia i wsp. [19], jednoznacznie wskazują, że wysoki wskaźnik BMI, otyłość brzuszna i hiperlipidemia zwiększają ryzyko zachorowania na T2DM i stan przedcukrzycowy. Otyłość w znaczący negatywny sposób wpływa na układ sercowo-naczyniowy determinuje zachorowanie na chorobę niedokrwioną serca, jawną niewydolność mięśnia sercowego oraz migotanie przedsionków [16]. Ma niekorzystny wpływ na schorzenia o podłożu immunologicznym min.; toczeń rumieniowaty układowy SLE, nieswoiste zapalenie jelit IBD, stwardnienie rozsiane, Hashimoto, reumatoidalne zapalenie stawów RA, cukrzycę typu 1 (T1D) przyspiesza ich rozwój, pogarsza przebieg oraz rokowanie [16]. Najnowsze wyniki badań wskazują, że wskaźnik masy ciała wykazuje

pozytywną zależność z stopniem ciężkości choroby wywołanej koronawirusem COVID-19. Pogarsza jakość i satysfakcję z życia, w konsekwencji prowadząc do jego skrócenia. Otyłość to główna przyczyna zachorowania na zespół metaboliczny (MeTS). Zespół metaboliczny charakteryzuje się podwyższonym ciśnieniem tętniczym krwi, wysokim poziomem cukru i trójglicerydów we krwi, nadmiarem tkanki tłuszczowej w okolicy tali, a także niskim poziomem lipoprotein o dużej gęstości w surowicy krwi. Zwiększa ryzyko udaru mózgu, cukrzycy typu 2 oraz chorób układu sercowo-naczyniowego. Nadmiar nagromadzonej tkanki tłuszczowej zwiększa predyspozycje zachorowania na choroby o podłożu neuropsychiatrycznym; depresji, demencji oraz lęków [16,17,18, 19,].

Leczenie otyłości

W praktyce klinicznej dostępne są różne metody leczenia otyłości. Wybór terapii w leczeniu nadwagi i otyłości zależy od wskaźnika masy ciała BMI, indywidualnych predyspozycji, chorób współistniejących oraz historii związanej z masą ciała. Wśród metod leczenia wyróżnia się; modyfikację diety, zmianę stylu życia, farmakoterapię oraz chirurgię bariatryczną. Każda z tych metod leczenia może być stosowana indywidualnie bądź, jako leczenie skojarzone wykorzystujące znajomość fizjologii. Terapia skojarzona polega na logicznym, interdyscyplinarnym połączonym podejściu, którego wdrożenie pozwoli na pozyskanie korzyści z chirurgii bariatrycznej, modyfikacji syntezy hormonów jelitowych, prawdopodobnie zmian w mikroflorze jelitowej oraz w składzie kwasów żółciowych [26, 27, 28, 29]. Interwencja dietetyczna oraz zwiększona aktywność fizyczna są podstawowym postępowaniem w niechirurgicznym leczeniu nadwagi i otyłości. Zwiększona aktywność fizyczna i zdrowa dieta są korzystne, nie tylko w leczeniu otyłości, ale także w jej profilaktyce. Najczęściej zalecanym i stosowanym schematem żywieniowym w leczeniu otyłości jest model, polegający na redukcji spożycia tłuszczów i zwiększenia spożycia węglowodanów złożonych i surowych w celu zmniejszenia poboru energii oraz zwiększenia wydatku energetycznego przez wdrożenie aktywności fizycznej. Niestety często w leczeniu otyłości zwłaszcza olbrzymiej sama zmiana diety czy modyfikacja stylu życia okazuje się niewystarczająca. Modyfikacja stylu życia wymaga samodyscypliny oraz wytrwałości w redukcji masy ciała i w utrzymaniu osiągniętych wyników. Inną metodą leczenia otyłości jest terapia farmakologiczna. Z punktu widzenia klinicznego wydaje się być bardzo obiecującą metodą leczenia. Na chwilę obecną stosowanie leczenia farmakologicznego w otyłości posiada wiele ograniczeń związanych z wysokimi kosztami, wieloma skutkami ubocznymi i przeciwwskazaniami. Czyni to terapię niedostępną dla dużej grupy pacjentów. Kolejną dosyć

skuteczną metodą leczenia otyłości i nadwagi jest chirurgia bariatryczna, dedykowana chorym ze wskaźnikiem masy ciała BMI równym 40 lub 35kg/m^2 z chorobami współistniejącymi z otyłością. Metoda skuteczna, aczkolwiek z ograniczoną dostępnością [29,30,31]. Leczenie otyłości chirurgią bariatryczną doprowadza do znacznej redukcji masy ciała oraz zmniejsza ryzyko powikłań związanych z chorobą.

Redukcja masy ciała a terapia dietetyczna i modyfikacja stylu życia

Rekomendowanym sposobem leczenia nadwagi oraz otyłości jest uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego. Na bilans energetyczny składa się energia pobrana, wydatkowana i zmagazynowana. Zaleca się, aby u osób z otyłością redukcja masy ciała wyniosła, co najmniej 10% wyjściowej masy ciała przez wdrożenie diety oraz dopasowanej do indywidualnych predyspozycji aktywności fizycznej [13]. Szacunkowo na kilogram masy ciała wydatek energetyczny wynosi 22 kcal [23]. W celu osiągnięcia redukcji masy ciała zaleca się, aby dzienny deficyt energetyczny mieścił się na poziomie 500 kcal [22]. Należy w diecie zredukować pokarmy o dużej gęstości energetycznej. Wysokoenergetycznym składnikiem odżywczym jest tłuszcz, utlenienie 1 g tłuszczu daje 9 kcal, czyli dwukrotnie więcej niż węglowodanu 1g-4 kcal czy białka 1g-4 kcal [23]. Europejski Urząd do Spraw Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) rekomenduje, aby dzienne referencyjne spożycie tłuszczów w diecie klarowało się na poziomie od 20% do 35%, węglowodanów od 45% do 65% a białka na poziomie 0,83g/kg masy ciała [22,23]. Dieta jest sumą składników odżywczych i energii uzyskanej ze spożywanej żywności i napojów. Wyróżnia się diety bardzo niskokaloryczne (VLED), niskokaloryczne (LED), diety niskowęglowodanowe (LCD), niskotłuszczowe (LFD), diety ketogeniczne (KD), diety wysokobiałkowe diety (HPD) i przerywany post (IF) [Tabela1]. Diety niskowęglowodanowe LCD zawierają około 40% węglowodanów/dobę, co daje 20-120 g węglowodanów na dzień. Od dawna stosowane są w leczeniu ciężkiej otyłości, a także cukrzycy typu II. Stosowanie ich skutkuje szybką wyjściową redukcją masy ciała. Najczęściej jest to wynik utraty wody i glikogenu przez pierwsze dwa tygodnie stosowania, po czym tempo redukcji masy ciała maleje [23]. Bardzo niskie spożycie węglowodanów poniżej 50g/dobę niesie za sobą szereg następstw. Diety zarówno z niską, jak i wysoką zawartością węglowodanów, zwiększają ryzyko zgonu. Wysoka redukcja węglowodanów z diety doprowadza do zmniejszonej podaży glukozy do mózgu, wątroby i mięśni, wiąże się ze spadkiem ilości zmagazynowanego glikogenu. Niska dostępność glikogenu uruchamia proces produkcji endogennej glukozy (glukoneogenezę). Jeżeli proces glukoneogenezy jest niewystarczający, aby sprostać zapotrzebowaniu tkanek

glukozależnych, dochodzi do produkcji ciał ketonowych. Poziom insuliny we krwi jest niski, co wpływa na bodziec zmniejszając magazynowanie glukozy i tłuszczu [35]. Utratę masy ciała można uzyskać przez ograniczenie spożycia kalorii. Dieta niskokaloryczna LCD (800-1600 kcal/dobę) oraz bardzo niskokaloryczna VLCD (200-800 kcal/dobę), pozwalają na uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego [23]. Tsai i wsp.[29], w metaanalizie wykazali, że stosowanie diet VLCD w porównaniu z LCD wywołuje duże krótkoterminowe straty masy ciała. Stosowanie diety VLCD i LCD skutkuje podobnymi długoterminowymi wynikami w redukcji masy ciała. Aktualne wytyczne leczenia otyłości zaproponowane przez National Institute for Health and Care Excellence NICE głównie opierają się na następujących zaleceniach: diety o kaloryczności od 200 do 800 kcal/dobę nie są zalecane, chyba że istnieje konieczność szybkiej redukcji masy ciała; podaż energii powinna być niższa niż jej wydatek; deficyt 600 kcal/dobę w diecie niskokalorycznej lub LFD zalecany jest do trwałej utraty wagi, wraz z wsparciem ekspertów i stałą obserwacją; można stosować dietę LCD z kalorycznością 800-1600 kcal/dobę pod warunkiem jej kompletności odżywczej [24]. Krótkotrwałą redukcję masy ciała można osiągnąć stosując diety z kontrolowanymi porcjami [13]. Inną metodą utraty masy ciała jest modyfikacja schematu żywieniowego i wdrożenie tzw. przerywanego postu (Intermittent fasting IF). W ostatnim czasie obserwuje się zainteresowanie tą metodą utraty masy ciała. IF polega na wdrożeniu regularnych okresów postu bez, bądź z bardzo ograniczonym spożyciem kalorii. Najczęstsze schematy postu to 16-godzinny post, 24-godzinny post, co drugi dzień lub post, który obejmuje dwa dni z tygodnia nie zachodzące po sobie. W czasie trwania „postu” spożycie kalorii wynosi od 0 do 25% całkowitego zapotrzebowania kalorycznego. Welton i wsp. [24]., na podstawie dokonanego przeglądu wykazali, że stosowanie IF pozwoliło na redukcję wyjściowej masy ciała od 0,8% do 13% bez poważnych powikłań [24].

Tabela 1. Rodzaje diet stosowane w redukcji masy ciała.

Rodzaj diety	Skład diety	Cel podaży i postać Kliniczne zastosowanie i jej następstwa	Piśmiennictwo
Dieta bardzo niskokaloryczna VCLD;<50% spoczynkowego wydatku energetycznego (REE)	<ul style="list-style-type: none"> -zawiera 200-800 kcal/24 h, -zawiera dużą ilość białka w diecie 0,8-1,5g/24h na kg idealnej masy ciała (70g-100 g dziennie), -zawiera 80g węglowodanów, -zawiera 15g tłuszczu/dzień, -zawiera 100% zalecanego spożycia niezbędnych witamin i składników mineralnych, 	<ul style="list-style-type: none"> -utrata 1,0–2,5 kg/tydzień, - jednoczesne zachowanie jak największej ilości FFM – beztłuszczowej masy ciała, -uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego, -uzyskanie deficytu kalorii, -szybka utrata masy ciała, -występuje w postaci proszków zastępujących posiłki, napoje gotowe do spożycia, -BMI\geq30kg/m², -pacjenci ze zwiększonym ryzykiem zachorowalności i śmiertelności z powodu zdarzeń sercowo-naczyniowych, -redukcja beztłuszczowej masy ciała (FFM), odsetek utraty FFM z VCLD wynosi 25% całkowitej utraty masy, z 75% utratą tłuszczu, -zwiększone ryzyko wystąpienia kamicy żółciowej, wypadania włosów, zmęczenia, zawrotów głowy, nietolerancji zimna, zaparc, skurczów mięśni, zaburzeń elektrolitowych, -redukcja wyjściowej masy ciała średnio o 15-25% w przedziale czasowym od 3 do 4 miesięcy, -odzyskanie utraconej wagi 40-50% w ciągu 1 do 2 lat po leczeniu, przy braku dalszego nadzoru, -wyniszczenie od 25-50% w ciągu 3-6 miesięcy, 	[25], [26], [27],
Dieta niskokaloryczna/niskoenergetyczna LED np. dieta Cambridge	<ul style="list-style-type: none"> -zawiera od 800 do 1200 kcal/dobę, -zawiera od 20-120 g węglowodanów dostarczających około 1000-1200 kcal/24 h, 	<ul style="list-style-type: none"> -uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego, szybka utrata masy ciała, -uzyskanie deficytu kalorii - uzyskanie zmniejszonego przyrostu masy ciała, -wzrost stężenia glukagonu, zmniejszony wzrost insuliny, -większe utlenienie tłuszczów, -otyłość BMI 25-35 kg/m² z chorobami 	[25], [26], [27],

		współistniejącymi: nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2, zespół metaboliczny, hipertriglicydemia,	
Diety niskotłuszczowe (LF) np. dieta Dash,	-zawiera białko w ilości od 10% do 35%, węglowodany od 45% do 65%, tłuszcze od 20% do 35% całkowitej energii,	- kontrola wagi, promowanie zdrowia i redukcja ryzyka chorób przewlekłych, - uzyskanie ujemnego bilansu energetycznego przez redukcję tłuszczu w diecie, który jest najbardziej energetycznym makroskładnikiem 1 g-9 kcal, -pozytywny wpływ na choroby współistniejące, -skuteczna strategia kontroli masy ciała w perspektywie krótko - i długoterminowej, -otyłość i nadwaga, -zmniejszenie masy ciała, redukcja tkanki tłuszczowej, obwodu tali, -diety o niższej gęstości energetycznej nie przynoszą większej utraty wagi niż samo ograniczenie energii,	[28], [30],
Dieta o bardzo niskiej zawartości tłuszczu VLFD np. dieta Pritikina, Ornisha	-zawierają $\leq 20\%$ całkowitej liczby kalorii; 10-20%tłuszczu, -przede wszystkim są to diety roślinne np. owoce, warzywa, produkty pełnoziarniste, fasola i soja, z ograniczoną ilością niskotłuszczowego nabiału, jaj, chudego mięsa i ryb, - narzucają ograniczenie spożywania pokarmów zawierających duże ilości rafinowanych węglowodanów,	- utrata masy ciała i poprawa czynników ryzyka CVD, -w literaturze brakuje danych dotyczących wpływu na zmiany w składzie ciała, -wykazują tendencję do większego wyniszczenia, - trudne w realizacji długoterminowej,	[28], [30],
Diety o średniej zawartości tłuszczu MF	- zawierają od 35% do 45% tłuszczu,	- korzystny wpływ na redukcję czynników ryzyka cukrzycy (tj. zmniejszenie stężenia insuliny na czczo i poprawa homeostazy modelu oceny insulinooporności), -zmniejszenie/redukcja czynników ryzyka CVD (tj. zmniejszenie stosunku lipoprotein o małej gęstości LDL do HDL), - utrata masy ciała jest lepiej utrzymywana w czasie u osób, które stosowały dietę MF, -długoterminowe przestrzeganie diety MF może	[28], [30],

		<p>być łatwiejsze niż diety LF, -są lepsze pod względem zwiększania stężenia HDL i zmniejszania stosunku cholesterolu całkowitego do cholesterolu HDL, a także białka C-reaktywnego u osób z hiperlipidemią i z chorobą niedokrwienną serca, - wpływają na poprawę ciśnienia krwi, stężenie HDL, HbA1C, -poprawiają stężenie glukozy i insuliny na czczo u osób z cukrzycą typu 2,</p>	
<p>Diety wysokobiałkowe HPD np. dieta Zone 30% białka, 40% węglowodanów i 30% tłuszczu</p>	<p>-zawierają od 1,2 do 1,6 g/kg masy ciała białka, $\geq 25\%$ całkowitej liczby kcal, -zawierają od 10% do 35% całkowitej liczby kalorii, -najczęściej w swoim składzie zawierają niewielką ilość tłuszczu,</p>	<p>-wyniki badań sugerują, że podaż diety wysokobiałkowej działa protekcyjnie na beztłuszczową tkankę mięśniową FFM, -protekcja FFM jest wynikiem roli, jaką białko, aminokwas np. leucyna, odgrywa w indukowaniu syntezy białek mięśniowych i do pewnego stopnia w zwiększa uczucie sytości, -zwiększenie uczucia sytości jest wynikiem indukcji hormonów sytości taki jak: glukagon, glukagonopodobny peptyd-1 i peptyd YY 3-36, -diety o większej zawartości białka mają korzystny wpływ na utratę masy ciała, zwłaszcza u osób z podwyższonym ryzykiem zespołu metabolicznego i zdarzeń sercowo-naczyniowych, - wyższe spożycie białka pozwala zmniejszyć spoczynkowy i całkowity wydatek energetyczny podczas diety, -białko jest najbardziej sycącym makroskładnikiem odżywczym, -diety wysokobiałkowe (HPD) wpływają na mikrobiom jelitowy osób otyłych, ale istnieje niewiele badań na ludziach w tym obszarze,</p>	<p>[26], [28], [30], [31], [32],</p>
<p>Diety niskowęglowodanowe (LCD) np. Atkins New Diet Revolution, South Beach, dieta Dukana</p>	<p>-zawierają ograniczone ilości węglowodanów od 50 do 150 gramów dziennie lub około 40% kalorii z węglowodanów, -zawierają duże ilości tłuszczów około 60%, -LC zakładają spożywanie kontrolowanych ilości pokarmów zawierających węglowodany o</p>	<p>-redukcja masy ciała, - wyniki badań wykazały, że diety LC zmniejszają TG i lipoproteiny o bardzo małej gęstości (VLDL) oraz zwiększają HDL bardziej niż diety LF w krótkim okresie,</p>	

	<p>dużej zawartości składników odżywczych np. warzywa o niskim IG, produkty pełnoziarniste, eliminują spożycie przetworzonych węglowodanów,</p>		
Dieta ketogeniczna	<p>-dieta wysoko tłuszczowa i niskowęglowodanowa, -ograniczenie węglowodanów do maksymalnie ~50 g lub ~10% całkowitej energii, -białko na poziomie 1,2-1,5 g/kg/dzień, -energia w większości pochodząca z tłuszczu 60–80% lub więcej, w zależności od stopnia wyparcia białka i węglowodanów,</p>	<p>-leczenie padaczki najczęściej u dzieci (leczenie padaczki z napadami padaczkowymi odpornymi na leczenie min. dwoma lekami), -korzystny wpływ na leczenie nadwagi i otyłości, -korzystny metaboliczny wpływ na leczenie cukrzycy, -wpływa na kontrolę glikemii, profil lipidowy oraz utratę wagi, -wywołuje niekorzystny wpływ na funkcjonowanie przewodu pokarmowego, doprowadza do biegunek, zaparć, nudności, zmęczenia i głodu, -stwarza ryzyko odwodnienia, niedożywienia, zaburzeń wodno-elektrolitowych i lipidowych, -może zapobiegać chorobie Alzheimera i/lub opóźnić jej postęp, - krótko- i średnioterminowe narzędzie do walki z otyłością hiperlipidemią oraz wybranymi czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego,</p>	[26], [27], [33],[34]

Terapia farmakologiczna w leczeniu otyłości

Aktualnie istnieje sześć leków używanych w leczeniu otyłości zatwierdzonych przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA), spośród których w roku 2021 Europejska Agencja Leków (EMA) zatwierdziła tylko cztery czynne substancje [39]. Na przestrzeni ostatnich lat na rynek wprowadzono kilkanaście leków dedykowanych farmakologicznemu leczeniu otyłości. Kilka z nich wycofano ze względu na bezpieczeństwo potencjalnych użytkowników. Zwiększały ryzyko powikłań ze strony układu sercowo-naczyniowego oraz zaburzeń o podłożu psychiatrycznym. Do leków wykazujących działania niepożądane wycofanych z farmakoterapii otyłości należy; aminoreks wywołujący nadciśnienie płucne, fenfluramina uszkadzająca zastawki serca, fenylopropanolamina zwiększająca ryzyko udaru, deksfenfluramina zwiększająca ryzyko zawału mięśnia sercowego, sibutamina zwiększająca ryzyko udaru i zawału oraz jeden z najnowszych leków lokaseryna. Lokaseryna była lekiem najczęściej przepisywanym w leczeniu otyłości, zatwierdzonym w roku 2012 przez FDA. Europejska Agencja Medyczna (EMA) nie zatwierdziła tego leku, ze względu na jego niepokojące przedkliniczne dane. Dane te wskazywały na poważne niebezpieczeństwa związane ze stosowaniem farmakoterapytyka. Lek zwiększał ryzyko zachorowania na raka piersi, nasilenia objawów depresji, psychozy, pojawiania się myśli samobójczych i wad zastawkowych [36]. Dostępne na rynku leki stosowane w leczeniu otyłości zostały opracowane poprzez wykorzystanie różnych mechanizmów min. zwiększania wydatkowania energii, zmniejszenia apetytu i poboru energii [37]. Farmakoterapia, jako metoda leczenia otyłości rozważana jest u osób ze wskaźnikiem masy ciała BMI przyjmującym wartość ≥ 30 kg/m² oraz z BMI ≥ 27 kg/m² i z chorobami współistniejącymi np. cukrzycą typu 2 (T2D). Leczenie farmakologiczne w otyłości rozważa się u pacjentów, u których modyfikacja stylu życia i zmiana diety nie przyniosła pożądanych efektów w zakresie redukcji masy ciała oraz długoterminowego podtrzymania osiągniętych zmian. Według FDA skutecznym lekiem w terapii otyłości jest lek, który doprowadza do redukcji masy ciała $>5\%$ w porównaniu z placebo lub jeśli, co najmniej 35% badanych utraciło $> 5\%$ wyjściowej masy ciała. Wdrożone leczenie należy przerwać po upływie trzech do czterech miesięcy jeżeli oczekiwana redukcja masy ciała jest niższa niż 5% wyjściowej masy ciała [36,37,38]. Przed włączeniem leczenia otyłości lekami, każdego pacjenta należy poinformować o spodziewanych korzyściach, ale także o ewentualnych skutkach ubocznych. Każdy z pacjentów powinien mieć świadomość, że leczenie farmakologiczne nie modyfikuje zachowań i złych wyborów żywieniowych. Aktywność fizyczna i zdrowy styl życia połączone z farmakoterapią są w stanie przenieść założony efekt redukcji masy ciała.

Wdrożenie farmakoterapii w leczeniu otyłości wyjściowo można rozpocząć od podaży antagonistów GLP-1 liraglutytu lub inhibitora lipazy orlistatu. Biorąc pod uwagę predyspozycje osobnicze można również włączyć leczenie bupropionem z naltreksonem. W Stanach Zjednoczonych zatwierdzono leczenie kombinacjami z fenterminy i topiramatu. Wszystkie leki aktualnie zatwierdzone na rynku stosowane w leczeniu otyłości, z wyłączeniem orlistatu ograniczają spożycie kalorii, poprzez zwiększenie uczucia sytości, zmniejszenie uczucia głodu i łaknienia [37]. Do leków zatwierdzonych przez FDA do krótkoterminowej terapii otyłości zazwyczaj ≤ 12 tygodni zalicza się leki noradrenergiczne działające ośrodkowo; fentermina, dietylopropion, fendimetrazyna i benzfetamina. Pod względem strukturalnym leki te podobne są do amfetaminy. W USA najczęściej przepisywanym lekiem jest fentermina, prawdopodobnie ze względu na aspekt ekonomiczny i łatwość w użyciu [36,37]. Do długoterminowej kontroli masy ciała w Stanach Zjednoczonych zatwierdzono pięć leków; orlistat, liraglutyd, semaglutyd, fentermine/topiramate, naltrekson/bupropion [38].

Orlistat na rynku dostępny jest od roku 1999. Jest lekiem o obwodowym mechanizmie działania na ośrodkowy układ nerwowy. Aktualnie jest to jedyny środek, który na rynku dopuszczony jest do leczenia otyłości wśród młodzieży i dzieci (≥ 12 r.ż) [36]. Został zatwierdzony przez FDA i EMA. Lek należy spożyć równocześnie z posiłkiem lub jedną godzinę po. Jest to inhibitor lipazy żołądkowej i trzustkowej, wstrzymuje hydrolizę trójglicerydów oraz wchłanianie wolnych kwasów tłuszczowych przez śródbłonek jelita o 30%. Jego działanie polega na redukcji wchłaniania tłuszczu w jelitach, dzięki czemu ogranicza spożycie kalorii [37]. Wskazany jest u osób ze wskaźnikiem masy ciała BMI ≥ 30 kg/m² bądź u osób ze wskaźnikiem BMI ≥ 28 kg/m² z chorobami współistniejącymi; hiperlipidemią, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym [39]. Następstwem podaży leku jest tłuszczowa biegunka, wzdęcia, nietrzymanie stolca oraz częste defekacje. Przyjmując orlistat należy pamiętać, że lek upośledza wchłanianie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach takich jak; A, D, E i K, niezwykle ważna jest długoterminowa suplementacja witamin [38]. Na rynku dostępny jest w dawce 120 mg na receptę i w dawce 60 mg bez recepty [Tabela 2] [39].

Fentermina/Topiramate to lek o złożonym składzie i przedłużonym uwalnianiu wykorzystany do długoterminowego leczenia otyłości. Przez FDA został zatwierdzony w roku 2012, jest pierwszą skojarzoną terapią używaną w leczeniu otyłości. Ze względu na niepożądane działania takie jak: powikłania sercowo-naczyniowe i psychiatryczne EMA nie

dopuszcza do użytkowania leku na europejskim rynku. Topiramata to lek przeciwpadaczkowy, wykorzystywany także w leczeniu migren [38,39]. Wykazujący działanie teratogenne [Tabela 2] [37]. Fentermina jest lekiem zaliczanym do sympatykomimetyków hamujący apetyt i pobudzający noradrenalinę. Do działań niepożądanych związanych ze stosowaniem terapii skojarzonej z fenterminy i topiramatu zalicza się; parestezje, zawroty głowy, bezsenność, zaburzenia smaku, zaparcia, suchość w jamie ustnej i ryzyko napadu drgawek po nagłym odstawieniu topiramatu. Fentermina/topiramata są lekami, które przyjmuje się doustnie, jeden raz dziennie w celu redukcji ryzyka bezsenności [36,37,38,39].

Naltrekson/bupropion to kolejna skojarzona terapia indukowana w leczeniu otyłości. Lek został wprowadzony i zatwierdzony zarówno przez FDA, jak i EMA w roku 2014 i 2015 [36]. Naltrekson jest lekiem wykazującym działanie antagonistyczne do opiatów, charakteryzujący się wysokim powinowactwem do receptora μ , z kolei bupropion jest lekiem przeciwdepresyjnym, hamuje wychwyt dopaminy i noradrenaliny. Naltrekson był lekiem używany w terapii uzależnień od alkoholu, nikotyny oraz bupropionu [38]. Połączenie tych leków skutkuje uczuciem sytości poprzez zwiększone uwalnianie hormonu stymulującego melanocyty (MSH) za pośrednictwem podwzgórza POMC, co w konsekwencji doprowadza do zmniejszonego przyjmowania pokarmu i zwiększonego wydatku energetycznego [39]. Do skutków ubocznych stosowania tej terapii skojarzonej zaliczyć należy; nudności, wymioty, zaparcia, zawroty głowy, dolegliwości bólowe głowy i suchość w jamie ustnej [Tabela 2] [37,38].

Liraglutyd jest agonistą receptora GLP-1 hormonu inkretyny, wpływa na homeostazę glukozy oraz przyjmowanie pokarmu i uczucie sytości. W roku 2010 został zatwierdzony w leczeniu T2DM, z kolei w 2014 roku FDA a 2015 EMA zatwierdziły ten lek w długoterminowym leczeniu otyłości [38]. GLP-1 spowalnia opróżnianie żołądka, dzięki czemu powoduje uczucie sytości, przez co zmniejsza apetyt. GLP-1 syntezowany jest po przyjęciu posiłku w bliższej części okrężnicy, a także dystalnej części jelita krętego. Reguluje poziom glukozy we krwi w wyniku wyhamowania wydzielania glukagonu i zwiększenia wydzielania insuliny z trzustki. Skutkami ubocznymi podażu leku są; nudności, biegunka, wymioty oraz zaparcia [Tabela 2] [37, 39].

Semaglutyd jest agonistą receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) (GLP-1RA) wykazujący podobny mechanizm działania, jak liraglutyd, używany w celu kontroli masy ciała u ludzi z otyłością lub nadwagą i z chorobami współistniejącymi zależnymi od nadmiernej masy ciała. Podaż leku odbywa się drogą podskórną, jedn raz w tygodniu w

dawce 2,4 mg. Jest lekiem ogólnie dobrze tolerowanym. Do najczęstszych niepożądanych następstw należą: biegunka, nudności, zaparcia, wymioty, zmęczenie bóle brzucha, bóle głowy, odbijanie i hipoglikemia u chorych z cukrzycą. Przeciwskazaniem do podawania leku jest dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka rdzeniastego tarczycy i MEN2 [Tabela 2] [39,40,41].

Setmelanotyd jest lekiem wykazującym agonistyczne działanie do MC4R, działający w jądrze przykomorowym podwzgórza i jego bocznej części wyhamowujący apetyt. Przez EMA został zatwierdzony w roku 2021 a przez FDA w listopadzie w roku 2020 w celu terapii monogenowych rodzajów otyłości. Wdrożenie leku odbywa się u ludzi, u których występują warianty genetyczne w genach POMC, PCSK1, LEPR. Do działań niepożądanych w przypadku podaży leku zaliczyć należy; objawy żołądkowo-jelitowe, bóle głowy i odczyn zapalny na skórze w miejscu iniekcji. Terapie lekiem rozpoczyna się od podaży 2mg/24 h podskórnie przez okres dwóch tygodni. Jeżeli po upływie od 12 do 16 tygodni redukcja masy ciała jest $\geq 5\%$ wyjściowej masy ciała, terapię należy przerwać [Tabela 2] [36,37,38,40].

Lokaseryna jest lekiem wykazującym działanie agonistyczne do receptora 5-hydroksytryptaminy 2C (5-HT 2C), oddziałujący na neurony POMC leżące w podwzgórzu, przez co hamuje apetyt. FDA zatwierdziła lek w roku 2012 w celu wsparcia modyfikacji stylu życia oraz diety w redukcji masy ciała u osób ze wskaźnikiem masy ciała BMI przyjmującym wartość $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ oraz z $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ i z chorobami współistniejącymi np. cukrzycą typu 2 (T2D). EMA nie wprowadziła leku na rynek europejski, ze względu na niepokojące wyniki badań przedklinicznych. Dane przedkliniczne wskazywały, że podaż leku niesie ze sobą poważne zdrowotne konsekwencje min. zwiększa potencjalne ryzyko zachorowania na raka piersi, nasilenie depresji, myśli samobójczych i chorób o podłożu psychiatrycznym. FDA w roku 2020 wycofała lokaserynę ze względu na wysokie ryzyko zachorowania na raka płuc, raka jelita grubego oraz raka trzustki [36,37,38,39].

Tabela 2. Farmakoterapia w otyłości.

Nazwa Leku	Nazwa handlowa	Mechanizm działania	Przeciwwskazania	Działania Niepożądane	Skuteczność w redukcji masy ciała	Piśmiennictwo
Orlistat	-Xenical w dawce 120 mg na receptę, Alli w dawce 60 mg bez recepty, -w trakcie terapii wymagana jest suplementacja multiwitaminowa witamin rozpuszczalnych w tłuszczach A, D,E,K,	-hamowanie wydzielania lipazy trzustkowej i żołądkowej, -zwiększenie wydalania tłuszczu z kałem, -redukcja wchłaniania tłuszczu w jelitach o około 1/3 (30%), -zwiększone po posiłkowe wydzielania GLP-1,	-ciąża, przewlekły zespół wchłaniania, cholestaza,	-biegunka, nietrzymanie stolca, częste wypróżnienia, -hepatotoksyczność, -nefropatia indukowana przez szczawiany, -wchodzi w interakcje z lipofilowymi lekami; warfaryna, cyklosporyna, amiodaron, -cholestaza,	-zmniejsza częstość zachorowania na cukrzycę typu 2, zmniejsza stężenie cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL, -średnia utrata masy ciała na przestrzeni roku 3,1 kg,	[39], [40], [41]
Fentermina/Topiramat	-Qsymia -dostępny w dawkach 3,75/23 mg; 11,25/69 mg; 15/92 mg, 7,5/46 mg,	- <i>Fentermina</i> - sympatykomimetyk; stymuluje syntezę noradrenaliny, hamuje apetyt, - <i>Topiramat</i> , lek przeciwpadaczkowy wykorzystywany w leczeniu napadów padaczkowych, migren. -nieznany mechanizm anoreksogenny, -proponowane mechanizmy działania: hamowanie smaku przez anhydrazę węglanową, oddziaływanie na	-ciąża, nadczynność tarczycy, jaskra,	-suchość w jamie ustnej, bezsenność, zaparcia, zawroty głowy, zaburzenia smaku, tachykardia w spoczynku, parestezje, -działanie teratogenne,	- średnia utrata masy ciała na przestrzeni roku 9,8 kg [42], -poprawa profilu lipidowego, obwodu talii i glikemii [42],	[41], [42]

		transmisje kwasu gammaminomasłowego doprowadzającego do tłumienia apetytu, -synteza adiponektyny w tkankach obwodowych,				
Naltrekson/ Bupropion (lek o przedłużonym uwalnianiu)	Contrave® (zatwierdzony przez FDA), Mysiba® (zatwierdzony przez EMA),	- <i>Bupropion</i> redukuje apetyt, zwiększa wydatek energetyczny, -zwiększa aktywność dopaminy, - aktywuje neurony proopiomelanokortyny (POMC), - <i>Naltrekson</i> -blokuje receptory opioidowe, blokuje autohamowanie POMC, - <i>Bupropion/Naltrekson</i> powodują uczucie sytości, zwiększa uwalnianie hormonu stymulującego malanocyty (MSH) przez podwzgórze,	- <i>Nie zaleca się stosowania:</i> u osób z padaczką, jadłowstrętem psychicznym, u narkomanów, w okresie odstawienia alkoholu, u osób z nieleczonym i niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, -leku nie wolno łączyć z opiatami,	-łagodny wzrost ciśnienia tętniczego krwi, łagodna tachykardia, -ból głowy, nudności, zaparcia, suchość w ustach	-roczna redukcja masy ciała średnio 4,4 kg [43,39],	[36], [37], [39], [43],
Liraglutyd	-Victoza® w dawce 1,8 mg w leczeniu cukrzycy typu 2, - Saxenda® dawka 3 mg w leczeniu otyłości, podaż raz na dobę podskórnie,	- długodziałający agonista receptora GLP1 hormonu inkretyny, -wpływa na homeostazę glukozy w ustroju, uczucie sytości oraz podaż pokarmu,	-dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka rdzeniastego tarczycy, -mnoga neoplazja wewnątrzwydzielnicza typu 2 MEN2, -zapalenie trzustki, -nie stosować z lekami wykazującymi	-ból brzucha, niestrawność, biegunka, wymioty, zaparcia, zwiększona aktywność lipazy, hipoglikemia,	-redukcja obwodu tali, zmniejszenie ryzyka śmiertelności z powodu incydentów sercowo- naczyniowych, zmniejszenie śmiertelności całkowitej u chorych z T2DM,	[1], [3], [37], [38], [39],[44],

			działanie agonistyczne do GLP-1 i z insuliną,		-poprawa profilu lipidowego, obniżenie stężenia cholesterolu, -poprawa kontroli glikemii, -redukcja HbA1c średnio o 1%, -obniżenie ciśnienia tętniczego krwi, -średnia redukcja masy ciała od 5,3 do 5,9 kg [39],	
Semaglutyd	- podaż w dawce 2,4 mg raz w tygodniu,	-agonista receptora glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1),	- dodatni wywiad rodzinny w kierunku raka rdzeniastego tarczycy, -MEN2	-nudności, wymioty, bóle głowy, zaparcia, hipoglikemia u osób z cukrzycą, zapalenie żołądka, jelit, odbijanie, choroba refluksowa, ryzyko guzków komórek C tarczycy,	-redukcja masy ciała średnio o 15%,	[37], [38], [39],[44],
Setmelanotyd	-podaż podskórną dawka początkowa 2 mg/24h przez dwa tygodnie, przy dobrej tolerancji leku dawkę początkową zwiększa się do 3 mg,	-agonista receptora MC4R, -leczenie monogenowych postaci otyłości,	-	-bóle głowy, ból brzucha, nudności, wymioty,	-	[36],[37], [38], [39],[44],

Podsumowanie

Pomimo znajomości czynników ryzyka i przyczyn otyłości nadal jest ona poważnym problemem globalnym, nazywanym epidemią XXI wieku. Najczęstszą przyczyną śmierci oraz niepełnosprawności w krajach europejskich są choroby przewlekłe, których podłoża należy szukać właśnie w narastającym problemie nadwagi i otyłości. Modyfikacja stylu życia obejmująca aktywność fizyczną i odpowiednio dobrana dieta oraz farmakoterapia w otyłości zaliczane są do konwencjonalnych metod leczenia choroby. Wybór terapii w leczeniu nadwagi i otyłości zależy od wskaźnika masy ciała BMI, indywidualnych predyspozycji, chorób współistniejących oraz historii związanej z masą ciała. Do metod leczenia zaliczyć należy; modyfikację diety, zmianę stylu życia, farmakoterapię oraz chirurgię bariatryczną. Każda z tych metod leczenia może być stosowana indywidualnie bądź, jako leczenie skojarzone wykorzystujące znajomość fizjologii. Wdrożenie skutecznych metod leczenia choroby jest niezwykle istotne w celu redukcji zachorowania na cukrzycę, choroby układu sercowo-naczyniowego, zmniejszenie śmiertelności oraz redukcję kosztów ponoszonych z opieką zdrowotną. Wszystkie zalecenia dotyczące redukcji masy ciała w otyłości w większości łączą ze sobą kilka metod terapeutycznych, w tym modyfikację stylu życia, terapię behawioralną oraz farmakoterapię. Wdrożenie leków w terapii otyłości rozważa się u osób ze wskaźnikiem masy ciała przyjmującym wartość $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ lub z $\text{BMI} \geq 27 \text{ kg/m}^2$ i z chorobami współistniejącymi [39].

Supplementary Materials

Figure S1: Types of diets used in the application of body weight.

Figure S2: Pharmacotherapy in obesity.

Author's contribution:

Conceptualization: Pierzak-Stępień M.; Methodology Pierzak-Stępień M.; Software; Pierzak-Stępień M., Check: Pierzak-Stępień M., Formal analysis; Pierzak-Stępień M.; investigation Pierzak-Stępień M., Resources; Pierzak-Stępień M.; Data curation, Pierzak-Stępień M; Writing - rough preparation, Pierzak-Stępień M.; Writing - review and editing, Pierzak-Stępień M.; Visualization, Pierzak-Stępień M.; Supervision, Pierzak-Stępień M.; Project administration, Pierzak-Stępień M.

I have read and agreed with the published version of the manuscript.

Funding Statement: No funding received.

Statement of Institutional Revision Care: Not applicable.

State Surveillance Statement: Not applicable. The work is described on the basis of articles found in scientific databases. This is a review of the literature on the treatment of obesity.

Data Availability Statement: For this purpose, publicly available datasets and articles were analysed. Articles and data can be found by the DOI description provided with references in the Pubmed and Web of Science databases.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

Piśmiennictwo

1. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity. *Clin Med* 2019; 19 (3):205-212.
2. Pierzak M, Głuszek S. The effect of weight reduction on the sexual function and reproductive health of obese men. *Medical Studies* 2022; 38 (3): 233–244.
3. Apovian CM. Obesity: definition comorbidities, causes, and burden. *AM J Mang Care* 2016; 22(7):176-185.
4. Green M, Arora K, Prakash S. Microbial Medicine: Prebiotic and Probiotic Functional Foods to Target Obesity and Metabolic Syndromet. *J. Mol. Sci.* 2020; 21(8):2890.
5. Lin X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology and Therapeutics. *Front. Endocrinol.* 2021;21:doi:
6. Wąsowski M, Walicka M, Marcinowska-Suchowierska W. Obesity – definition, epidemiology, pathogenesis. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 2013;4: 301-306.
7. Abenavoli L, Scarpellini E, Colica C , Boccuto L, Salehi B, Sharifi-Rad J , Aiello J , Romano B, De Lorenzo L , Izzo AA, Capasso R. Gut Microbiota and Obesity: A Role for Probiotics. *Nutrients* 2019; 2690; <https://doi.org/10.3390/nu11112690>.
8. Hopkins M, Blundell J. Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: pathways to obesity. *Clin Sci (Lond)*;2016 : 1615–1628 <https://doi.org/10.1042/CS20160006>.
9. Liu B-N, Liu H-T, Liang Z-H, Wang L-H. Gut microbiota in obesity. *World J Gastroenterol.* 2021; 27(25): 3837–3850. doi: 10.3748/wjg.v27.i25.3837.

10. Cuevas-Sierra A, Ramos-Lopez A, Riezu-Boj JI, Milagro FI, Martinez JA. Diet, Gut Microbiota, and Obesity: Links with Host Genetics and Epigenetics and Potential Applications. *Adv Nutr* 2019;1:17-30. doi:10.1093/advances/nmy078.
11. Turnbaugh PJ, Ley RE, Mahowald MA, Magrini V, Mardis ER, Gordon JI. An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature* 2006;444:1027-31. doi: 10.1038/nature05414.
12. Gautier J-F, Choukem S-P, Girard J. Physiology of incretins (GIP and GLP-1) and abnormalities in type 2 diabetes. *Diabetes Metab* 2008;34: 65-72. doi: 10.1016/S1262-3636(08)73397-4.
13. Linl X, Li H. Obesity: Epidemiology, Pathophysiology, and Therapeutics. *Front. Endocrinol* 2021;12. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.706978>.
14. Safaei M, Sundararajan EA, Driss M, Boulila W, Shapi A. systematic literature review on obesity: Understanding the causes & consequences of obesity and reviewing various machine learning approaches used to predict obesity. *Comput Biol Med.* 2021;104754 <https://doi.org/10.1016/j.compbimed.2021.104754>
15. Cheng H, Scott M, Green A, Furnham A. Biomedical, psychological, environmental and behavioural factors associated with adult obesity in a nationally representative sample. *J Publ Health* 2020; 42 (3): 570-578.
16. Ishida A, Li Y, Matsuda O, Ishida E. Factors affecting adult overweight and obesity in urban China *Pertanika. J Soc Sci Human* 2020; 28;503-513.
17. Sun S, He J, Shen B, Fan X, Chen Y, Yang X. Obesity as a "self-regulated epidemic": coverage of obesity in Chinese newspapers *Eat. Weight Disord* 2020; 26: 569-584.
18. Al-Raddadi R, Bahijri SM, Jambi HA, Ferns G, Tuomilehto J. The prevalence of obesity and overweight, associated demographic and lifestyle factors, and health status in the adult population of Jeddah, Saudi Arabia *Therapeut. Adv Chron Dis* 2019; 10: doi: 10.1177/2040622319878997
19. Xia M, Liu K, Feng J, Zheng Z, Xie X. Prevalence and Risk Factors of Type 2 Diabetes and Prediabetes Among 53,288 Middle-Aged and Elderly Adults in China: A Cross-Sectional Study. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2021; 14:1975-1985. doi: 10.2147/DMSO.S305919.
20. Lette M, Bemelmans W J E, Breda J, Slobbe L C J, Dias J, Boshuizen L C J. Health care costs attributable to overweight calculated in a standardized way for three European countries. *Eur J Health Econ*; 2016;17 (1): 61-69.

21. Brady EM, Bodicoat DH, Hall AP, Yates T, Edwardson C, Davies MJ. Sleep duration, obesity and insulin resistance in a multi-ethnic UK population at high risk of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2018; 139:195-202. doi:10.1016/j.diabres.2018.03.010. Epub 2018 Mar 9.
22. Wiechert M, Holzapfel Ch. Nutrition Concepts for the Treatment of Obesity in Adults. *Nutrients* 2022;14:169. <https://doi.org/10.3390/nu14010169>.
23. Ruban A, Stoenchev K, Ashrafian H, Teare J. Current treatments for obesity 2019;3:205-212 DOI: <https://doi.org/10.7861/clinmedicine>.
24. Welton S, Minty R, O'Driscoll T, Willms H, Poirier D, Madden S, Kelly L. Intermittent fasting and weight loss. *Can Fam Physician*. 2020; 66(2): 117–125.
25. Tsai AG, Wadden TA. The Evolution of Very-Low-Calorie Diets: An Update and Metaanalysis. *Obesity* 2006;14:1283-1478.
26. Willoughby D, Hewlings S, Kalman D. Body Composition Changes in Weight Loss: Strategies and Supplementation for Maintaining Lean Body Mass, a Brief Review. *Nutrients* 2018;10(12):1876. doi: 10.3390/nu10121876
27. Aragon AA, Schoenfeld BJ, Wildman R, Kleiner S, VanDusseldorp T, Taylor L, Earnest CP, Arciero PJ, Wilborn C, Kalman DS, et al. International society of sports nutrition position stand: Diets and body composition. *J Intern Soc Sports Nutr* 2017;14:16. doi: 10.1186/s12970-017-0174-y.
28. Markis A, Foster GD. Dietary Approaches to the Treatment of Obesity. *Psychiatr Clin North Am*. 2011;34(4): 813–827. doi: 10.1016/j.psc.2011.08.004
29. Muscogiuria G, El Ghoche M, Colao A, Hassapidoud M, Yumuke V, Busetto L. Obesity Management Task Force (OMTF) of the European Association for the Study of Obesity (EASO). *Obes Facts* 2021;14:222–245. DOI: 10.1159/000515381
30. Barnard ND, Gloede L, Cohen J, Jenkins DJ, Turner-McGrievy G, Green AA, Ferdowsian H. A low-fat vegan diet elicits greater macronutrient changes, but is comparable in adherence and acceptability, compared with a more conventional diabetes diet among individuals with type 2 diabetes. *J Am Diet Assoc*. 2009 Feb;109(2):263–72.
31. Trumbo P, Schlicker S, Yates AA, Poos M. Dietary reference intakes for energy, carbohydrate, fiber, fat, fatty acids, cholesterol, protein and amino acids. *J Am Diet Assoc* 2002; 102 :1621-1630. doi: 10.1016/S0002-8223(02)90346-9.

32. Dong TS, Luu K, Lagishetty V, Sedighian F et al. A High Protein Calorie Restriction Diet Alters the Gut Microbiome in Obesity. *Nutrients* 2020;12:3221. doi:10.3390/nu12103221
33. Davis JJ, Fournakis N, Ellison J. Ketogenic Diet for the Treatment and Prevention of Dementia: A Review. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 2021; 34: 3-10. <https://doi.org/10.1177/0891988720901785>
34. Paoli A. Ketogenic Diet for Obesity: Friend or Foe? *Int J Environ Res Public Health*. 2014 Feb; 11(2): 2092–2107. doi: 10.3390/ijerph110202092
35. Brouns F. Overweight and diabetes prevention: is a low-carbohydrate-high-fat diet recommendable? *Eur J Nutr* 2018;57 (4):1301-1312. Doi:10.1007/s00394-018-1636-y.
36. Tak J, Lee S. Long-Term Efficacy and Safety of Anti-Obesity Treatment: Where Do We Stand? *Current Obesity Reports* 2021;10:14-30. DOI: 10.1007/s13679-020-00422-w
37. Gadde KM, Martin CK, Berthoud H-D. Obesity: Pathophysiology and Management. *Journal of American College of Cardiology* 2018;71:69-84.
38. Aaseth J, Ellefsen S, Alehagen U et al. Diets and drugs for weight loss and health in obesity-An update. *Biomed Pharmacother* 2021 Aug;140:111789.doi: 10.1016/j.biopha.2021.111789. Epub 2021
39. Gjermeni E, Kirstein AS, Kolbig F, Kirchhof F, Bundalian L, Katzmann JL, Laufs U, Matthias Blüher M, Garten A, Le Duc D. Obesity-An Update on the Basic Pathophysiology and Review of Recent Therapeutic Advances. *Biomolecules* 2021 Sep 29;11(10):1426.doi: 10.3390/biom11101426.
40. Bersoux S, Byun TH, Chaliki SS, Poole KG. Pharmacotherapy for obesity: What you need to know. *Cleve Clin J Med* 2017; 84(12):951-958. doi: 10.3949/ccjm.84a.16094.
41. Hauptman J, Lucas C, Boldrin MN, Collins H, Segal KR. Orlistat in the long-term treatment of obesity in primary care settings. *Arch Fam Med* 2000; 9:160–167.
42. Allison DB, Kishore M, Gadde KM, Garvey WT, Peterson CA, Schwiers ML, Najarian T, Tam PY, Troupin B, Da WW. Controlled-Release Phentermine/Topiramate in Severely Obese Adults: A Randomized Controlled Trial (EQUIP). *Obesity* 2012;20(2):330-342. <https://doi.org/10.1038/oby.2011.330>

43. Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized. controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2020;13:53-64.
44. May M, Schindler CH, Engeli S. Modern pharmacological treatment of obese patients. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2020;11:doi10.1177/2042018819897527.