

## **ANALIZA PROBLEMU DECYZYJNEGO**



### **TIRZEPATYD (MOUNJARO) W LECZENIU PACJENTÓW Z CHOROBAŃ OTYŁOŚCIOWĄ**

Wersja 2.00



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

# Spis treści

|                                                                                                                       |           |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. WSTĘP .....</b>                                                                                                 | <b>6</b>  |
| 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego .....                                                                           | 6         |
| 1.2. Uzasadnienie celu analizy .....                                                                                  | 7         |
| <b>2. PROBLEM ZDROWOTNY .....</b>                                                                                     | <b>11</b> |
| 2.1. Definicja .....                                                                                                  | 11        |
| 2.2. Epidemiologia .....                                                                                              | 12        |
| 2.2.1. Dane światowe .....                                                                                            | 12        |
| 2.2.2. Dane polskie .....                                                                                             | 15        |
| 2.2.3. Liczebność populacji docelowej .....                                                                           | 16        |
| 2.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka .....                                                                           | 17        |
| 2.4. Rozpoznanie .....                                                                                                | 22        |
| 2.5. Obraz kliniczny i rokowanie .....                                                                                | 24        |
| 2.5.1. Obraz kliniczny i powikłania .....                                                                             | 24        |
| 2.5.2. Rokowanie .....                                                                                                | 31        |
| 2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne .....                                                                           | 33        |
| 2.7. Leczenie .....                                                                                                   | 37        |
| 2.7.1. Metody leczenia choroby otyłościowej .....                                                                     | 37        |
| 2.7.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa .....                                                                      | 42        |
| <b>3. WYTYCZNE PRAKTYKI KLINICZNEJ .....</b>                                                                          | <b>45</b> |
| <b>4. FINANSOWANIE POSZCZEGÓLNYCH OPCJI TERAPEUTYCZNYCH .....</b>                                                     | <b>57</b> |
| 4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny opcji terapeutycznych w leczeniu choroby otyłościowej .....                  | 57        |
| 4.2. Rekomendacje finansowe .....                                                                                     | 59        |
| <b>5. AKTUALNA PRAKTYKA KLINICZNA .....</b>                                                                           | <b>61</b> |
| <b>6. DEFINIOWANIE PROBLEMU DECYZYJNEGO .....</b>                                                                     | <b>63</b> |
| <b>7. CHARAKTERYSTYKA OCENIANYCH INTERWENCJI .....</b>                                                                | <b>68</b> |
| 7.1. Tirzepatyd (Mounjaro) .....                                                                                      | 68        |
| 7.2. Postępowanie nefarmakologiczne (dieta o obniżonej wartości kalorycznej oraz zwiększona aktywność fizyczna) ..... | 71        |
| <b>8. BIBLIOGRAFIA .....</b>                                                                                          | <b>72</b> |
| <b>9. SPIS TABEL, RYSUNKÓW I WYKRESÓW .....</b>                                                                       | <b>79</b> |
| Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny .....                                                                 | 81        |
| Podsumowanie charakterystyki leków zarejestrowanych do leczenia choroby otyłościowej .....                            | 83        |

# Indeks skrótów

|               |                                                                                                     |
|---------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AGA</b>    | Amerykańskie Stowarzyszenie Gastroenterologiczne<br><i>American Gastroenterological Association</i> |
| <b>AOTMIT</b> | Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji                                                  |
| <b>BIA</b>    | Bioimpedancja elektryczna<br><i>Bioelectrical Impedance Analysis</i>                                |
| <b>BMI</b>    | Wskaźnik masy ciała<br><i>(Body mass index)</i>                                                     |
| <b>CADTH</b>  | Kanadyjska agencja HTA<br><i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>               |
| <b>CBOS</b>   | Centrum Badania Opinii Społecznej                                                                   |
| <b>EMA</b>    | Europejska Agencja Leków<br><i>European Medicines Agency</i>                                        |
| <b>FDA</b>    | Agencja ds. Żywności i Leków<br><i>Food and Drug Administration</i>                                 |
| <b>GBD</b>    | Globalne Obciążenie Związane z Chorobami<br><i>Global Burden of Disease</i>                         |
| <b>GIP</b>    | Glukozależny polipeptyd insulinotropowy<br><i>Glucose-dependent insulinotropic polypeptide</i>      |
| <b>GLP-1</b>  | Glukagonopodobny peptyd-1<br><i>Glucagon-like peptide-1</i>                                         |
| <b>GUS</b>    | Główny Urząd Statystyczny                                                                           |
| <b>HAS</b>    | Francuska agencja HTA<br><i>Haute Autorité de Santé</i>                                             |
| <b>IHME</b>   | Instytut Metryk i Oceny Zdrowia<br><i>Institute of Health Metrics and Evaluation</i>                |
| <b>NICE</b>   | Brytyjska Agencja HTA<br><i>National Institute for Health and Clinical Excellence</i>               |
| <b>NFZ</b>    | Narodowy Fundusz Zdrowia                                                                            |
| <b>PBAC</b>   | Australijska agencja HTA<br><i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>                       |

|             |                                                                                      |
|-------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PTLO</b> | Polskie Towarzystwo Leczenia Otyłości                                                |
| <b>SMC</b>  | Brytyjska Agencja HTA<br><i>Scottish Medicines Consortium</i>                        |
| <b>T2DM</b> | Cukrzyca typu 2<br><i>Type 2 Diabetes Mellitus</i>                                   |
| <b>URPL</b> | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Preparatów Biobójczych |
| <b>WHO</b>  | Światowa Organizacja Zdrowia<br><i>World Health Organization</i>                     |
| <b>WHR</b>  | Wskaźnik talia-biodra<br><i>Waist-Hip-Ratio</i>                                      |
| <b>WOF</b>  | Światowa Federacja Otyłości<br><i>World Obesity Federation</i>                       |

# 1. Wstęp

## 1.1. Cel analizy problemu decyzyjnego

Celem analizy problemu decyzyjnego jest zaplanowanie procesu zmierzającego do przygotowania analizy oceny technologii medycznych, które będą częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Mounjaro (tirzepatyd), stosowanego jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej w leczeniu choroby otyłościowej w populacji docelowej, szczegółowo określonej w kryteriach włączenia do proponowanego programu lekowego (Tabela 1).

**Tabela 1.**  
**Definicja populacji docelowej dla tirzepatydu**

| Populacja docelowa |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>A</b>           | <p><b>Młode osoby dorosłe z chorobą otyłościową które spełniają poniższe kryteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. wiek od 18 do 26 r.ż. (w momencie kwalifikacji);</li> <li>2. udokumentowany brak istotnej (<math>\geq 5\%</math>) redukcji masy ciała w wyniku postępowania dietetycznego i behawioralnego prowadzonego przez czas co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu;</li> <li>3. BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>4. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub obturacyjny bezdech senny - potwierdzony wynikiem badania polisomnograficznego/poligraficznego lub stan przedcukrzycowy</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| <b>B</b>           | <p><b>Osoby z chorobą otyłościową, u których otyłość uniemożliwia ratowanie życia (brak udźwigu stołów operacyjnych/diagnostycznych) lub powoduje powikłania niepoddające się leczeniu standardowemu (oporne rany, owrzodzenia żyłne, nawracająca róża, zapalenie szpiku), spełniające poniższe kryteria:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. wiek od 18 r.ż.;</li> <li>2. BMI <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup>;</li> <li>3. co najmniej jedno z poniższych: <ol style="list-style-type: none"> <li>a. niewydolność narządowa i stany ostre: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. nawracające zaostrzenia niewydolności serca (NYHA III/IV) lub obrzęki płuc w wywiadzie,</li> <li>ii. zespół hipowentylacji otyłych wymagający wspomagania oddechu (CPAP/BiPAP),</li> <li>iii. ostry zespół wieńcowy lub przebyty incydent naczyniowo-mózgowy (TIA/udar) lub choroba tętnic obwodowych,</li> </ol> </li> <li>b. bariera techniczna (diagnostyka i zabiegi): <ol style="list-style-type: none"> <li>i. konieczność wykonania pilnej diagnostyki obrazowej (TK, MRI, angiografia, SPECT/PET) lub zabiegu operacyjnego, niemożliwa do realizacji z powodu przekroczenia limitu wagowego aparatury (zazwyczaj &gt; 160-200 kg),</li> <li>ii. przeciwwskazania do operacji bariatrycznej (np. gigantyczna przepuklina rozworu, skrajne ryzyko anestezjologiczne),</li> </ol> </li> <li>c. powikłania tkankowe i infekcyjne (oporne na leczenie): <ol style="list-style-type: none"> <li>i. niegojące się owrzodzenia żyłakowate kończyn dolnych (powyżej 3 miesięcy),</li> <li>ii. nawracająca róża (min. 2 epizody w roku) lub zapalenie tkanki podskórnej/szpiku na tle otyłości,</li> <li>iii. odleżyny i rany pooperacyjne uniemożliwiające pionizację,</li> </ol> </li> <li>d. zdrowie psychiczne: <ol style="list-style-type: none"> <li>i. udokumentowany ciężki epizod depresyjny pozostający w istotnym związku klinicznym z progresją otyłości i brakiem mobilności- potwierdzony w ocenie psychiatrycznej (pacjent powinien pozostawać pod opieką lekarza psychiatry).</li> </ol> </li> </ol> </li> </ol> |

BiPAP – wentylacja mechaniczna z zastosowaniem dwupoziomowego dodatniego ciśnienia, BMI – wskaźnik masy ciała, CPAP – wentylacja mechaniczna z zastosowaniem stałego dodatniego ciśnienia, MRI – rezonans magnetyczny, NYHA III/IV – klasyfikacja niewydolności serca wg New York Heart Association III/IV, PET – pozytonowa tomografia emisyjna, SPET – scyntygrafia, TIA – przemijający atak niedokrwienny mózgu, TK – tomografia komputerowa

W ramach analizy problemu decyzyjnego uwzględniono:

1. opis problemu zdrowotnego,
2. przedstawienie aktualnych standardów postępowania we wskazaniu (*practice guidelines*) w Polsce i na świecie,
3. prezentację opcji terapeutycznych dostępnych w Polsce,
4. przedstawienie aktualnego statusu rejestracyjnego i refundacyjnego wybranych terapii
5. analizę rekomendacji dotyczących finansowania tirzepatytu,
6. wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać tirzepatyd w analizach oceny technologii medycznych wraz z uzasadnieniem,
7. definicję PICO (populacja, interwencja, komparator, punkty końcowe).

## 1.2. Uzasadnienie celu analizy

Otyłość jest złożoną chorobą przewlekłą bez tendencji do samoistnego ustępowania, która manifestuje się nieprawidłowym lub nadmiernym nagromadzeniem tkanki tłuszczowej w organizmie, w wyniku utrzymującego się przez dłuższy czas dodatniego bilansu energetycznego [1]. Dane statystyczne opublikowane przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) wskazują, że w roku 2019 choroba otyłościowa dotknęła blisko 19% dorosłych mieszkańców Polski. Był to wzrost o blisko 2 p.p. w porównaniu z rokiem 2014. Prognozy *NCD Risk Factor Collaboration* wskazują, że w 2025 roku problem otyłości dotyczyć będzie niemal 26% kobiet i ponad 30% mężczyzn w Polsce w wieku  $\geq 20$  lat [2]. Wzrastające z roku na rok współczynniki epidemiologiczne dla otyłości sprawiają, że choroba ta nazywana jest pandemią współczesnych czasów [3].

Szacuje się, że choroba otyłościowa jest przyczyną co najmniej 200 różnych powikłań zdrowotnych [4, 5]. Zwiększa ryzyko występowania powikłań sercowo-naczyniowych, chorób układu oddechowego oraz chorób metabolicznych takich jak cukrzyca typu 2, a także chorób układu pokarmowego, chorób układu moczowo-płciowego, niektórych nowotworów złośliwych, zaburzeń hormonalnych oraz niepłodności [5]. Konieczność mierzenia się ze skutkami choroby otyłościowej, niekiedy niemożność podjęcia pracy zarobkowej, a także stygmatyzacja społeczna sprzyjają występowaniu zaburzeń emocjonalnych, takich jak depresja, zaburzenia lękowe oraz obniżona samoocena. Wszystko to prowadzi do istotnego skrócenia i pogorszenia jakości życia, a w konsekwencji stanowi znaczące obciążenie społeczno-ekonomiczne [6].

Pomimo istotnego obciążenia i wysokich kosztów społecznych, leczenie choroby otyłościowej ze środków publicznych finansowane jest w Polsce w bardzo ograniczonym zakresie. W ramach świadczeń zdrowotnych pacjenci mają dostęp do poradnictwa w zakresie modyfikacji stylu życia (dieta o obniżonej wartości kalorycznej oraz aktywność fizyczna), aczkolwiek nie są to świadczenia sprofilowane i dedykowane chorobie otyłościowej, dlatego w ich skuteczność jest niewielka. W konsekwencji jedyną terapią refundowaną skierowaną dla pacjentów z chorobą otyłościową są zabiegi bariatryczne, aczkolwiek ze względu na ich specyfikę, dotyczą najbardziej zaawansowanych

stadiów choroby otyłościowej tj. III stopnia ( $\text{BMI} \geq 40 \text{ kg/m}^2$ ) lub stopnia II ( $\text{BMI} 35\text{--}40 \text{ kg/m}^2$ ), gdy chorobie otyłościowej towarzyszy przynajmniej jedna związana z nią choroba współistniejąca, np. nadciśnienie tętnicze, choroby układu sercowo-naczyniowego, zespół bezdechu sennego. Zgodnie z wytycznymi PTLO z 2024 roku bezpieczne przeprowadzenie chirurgicznego leczenia otyłości powinno być poprzedzone przygotowaniem do zabiegu trwającym nawet do 12 mies., podczas którego jednym z kluczowych elementów jest wstępna redukcja masy ciała, a postępowanie to bardzo często wiąże się z koniecznością wdrożenia farmakoterapii przed- i pooperacyjnej, co w świetle najnowszych wytycznych pozwala na optymalizację leczenia. W związku z powyższym wytyczne PTLO podkreślają, że chirurgii bariatrycznej nie należy traktować jako alternatywy dla farmakoterapii, lecz jako metodę komplementarną:

*„Leczenie chirurgiczne i farmakologiczne otyłości nie stanowią dla siebie konkurencji, a są metodami wzajemnie się uzupełniającymi”.*

*„(...) u każdego chorego należy rozważyć kompleksowe leczenie, uwzględniające wykorzystanie każdej z dostępnych metod leczenia otyłości, w tym farmakoterapii w okresie przed-i pooperacyjnym, co ostatecznie przynosi optymalizację efektów terapeutycznych u chorych w różnych stadiach zaawansowania choroby.”*

**W przypadku leczenia farmakologicznego choroby otyłościowej, pomimo dopuszczenia do obrotu kilku opcji terapeutycznych, żadna z nich nie jest obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce [5, 7].**

Wśród tych opcji znajdują się starsze farmakoterapie, takie jak orlistat czy naltrekson-bupropion, a także nowoczesne terapie, do których należą dostępne od kilku lat analogi GLP-1 (liraglutyd, semaglutyd), oraz niedawno dopuszczony do stosowania tirzepatyd, będący podwójnym agonistą receptorów GLP-1 i GIP. Starsze terapie cechują się ograniczoną skutecznością, a ich stosowanie jest często niemożliwe z uwagi na przeciwwskazania, takie jak nadciśnienie, zaburzenia wątroby, niewydolność nerek czy niektóre zaburzenia psychiczne. Dodatkowo ich stosowanie wiąże się z podwyższonym ryzykiem wystąpienia nieakceptowalnych działań niepożądanych, które często prowadzą do przerwania leczenia. Z kolei nowsze leki (analogi GLP-1) choć mają wyższą skuteczność i korzystniejszy profil bezpieczeństwa, to dotychczas nie zostały objęte refundacją (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Wskazania rejestracyjne dotyczące stosowania farmakoterapii w leczeniu nadwagi u osób z chorobami współistniejącymi z  $\text{BMI} 27\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$  i oczekiwana siła działania leków [8]

| Choroba współistniejąca | Orlistat <sup>a</sup> | Naltrekson-bupropion       | Liraglutyd | Semaglutyd | Tirzepatyd |
|-------------------------|-----------------------|----------------------------|------------|------------|------------|
| Stan przedcukrzycowy    | Nie określono         | Nie określono              | Tak        | Tak        | Tak        |
| Cukrzyca typu 2         | Nie określono         | Tak                        | Tak        | Tak        | Tak        |
| Nadciśnienie tętnicze   | Nie określono         | Tylko jeśli jest wyrównane | Tak        | Tak        | Tak        |
| Dyslipidemia            | Nie określono         | Tak                        | Tak        | Tak        | Tak        |

| Choroba współistniejąca    | Orlistat <sup>a</sup> | Naltrekson-bupropion | Liraglutyd        | Semaglutyd       | Tirzepatyd                          |
|----------------------------|-----------------------|----------------------|-------------------|------------------|-------------------------------------|
| Obturacyjny bezdech senny  | Nie określono         | Nie określono        | Tak               | Tak              | Tak                                 |
| Choroby sercowo-naczyniowe | Nie określono         | Nie określono        | Nie określono     | Tak <sup>b</sup> | Tak                                 |
| Siła działania leku        | Słaba (<5%)           | Umiarkowana (≥5%)    | Umiarkowana (≥5%) | Duża (>10–15%)   | Bardzo duża (>15–20% <sup>c</sup> ) |

a) nie określono dla orlistatu dodatkowych wskazań u osób z nadwagą; zgodnie z ChPL można stosować, jeśli BMI  $\geq 28$  kg/m<sup>2</sup>;

b) udowodnione u chorych bez cukrzycy zmniejszenie ryzyka incydentów sercowo-naczyniowych i zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych (złożony punkt końcowy);

c) zależnie od stosowanej dawki

Tym samym większość pacjentów w Polsce pozostaje bez dostępu do skutecznego leczenia, gdyż finansowane w ramach ubezpieczenia zdrowotnego świadczenia wspierające modyfikację stylu życia, u pacjentów z zaawansowaną chorobą otyłościową mają ograniczoną skuteczność, a w dodatku u znacznej części pacjentów redukcja masy ciała jest nietrwała. Przykładowo, spośród pacjentów uzyskujących co najmniej 5-procentowe zmniejszenie masy ciała w trakcie stosowania zintensyfikowanego programu modyfikacji stylu życia w warunkach badania klinicznego, po 72 tyg. jedynie 44% utrzymywało uzyskaną redukcję masy ciała, pomimo że program przez cały ten okres był kontynuowany w reżimie kontrolowanego badania klinicznego. Wydaje się zatem wysoce prawdopodobne, że w praktyce klinicznej odsetek pacjentów utrzymujących zredukowaną masę ciała może być znacznie niższy [9]. Polscy pacjenci stanowiący populację docelową niniejszego wniosku refundacyjnego znajdują się więc w stanie niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych (*therapeutic unmet need*). Dotyczy to zwłaszcza chorych w gorszej sytuacji finansowej, których nie stać na poniesienie pełnego kosztu leczenia.

Potencjalnym rozwiązaniem dla wyżej opisanych niezaspokojonych potrzeb terapeutycznych pacjentów może być tirzepatyd (Mounjaro), dopuszczony do obrotu w Europie w 2023 roku. Tirzepatyd został zarejestrowany jako leczenie uzupełniające dietę o obniżonej wartości kalorycznej oraz zwiększoną aktywność fizyczną w celu kontroli masy ciała, w celu utraty i utrzymania masy ciała, u dorosłych z wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (otyłość) lub od  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> do  $<30$  kg/m<sup>2</sup> (nadwaga) z co najmniej jedną chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała (np. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny, choroba układu sercowo-naczyniowego, stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2) [10]. Tirzepatyd jest lekiem o unikalnym mechanizmie działania – to pierwszy podwójny, wysoce selektywny agonista receptorów dla glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) i glukozależnego polipeptyd insulintropowego (GIP). Oba rodzaje receptorów wykazują ekspresję w obszarach mózgu odpowiedzialnych, m.in. za regulację łaknienia, zmniejszając uczucie głodu i pobór energii oraz zwiększając uczucie sytości. Tirzepatyd dodatkowo opóźnia opróżnianie żołądka, wpływa na redukcję tkanki tłuszczowej oraz działa wazo- i kardioprotekcyjnie poprzez receptory GLP-1 w naczyniach krwionośnych. W badaniach klinicznych, tirzepatyd wykazywał wysoką skuteczność kliniczną zarówno w odniesieniu do redukcji masy ciała, jak i kontroli glikemii przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa [10].

**Zważywszy na rosnący problem choroby otyłościowej w społeczeństwie, niską skuteczność i krótkotrwały efekt uzyskiwany wyłącznie za pomocą metod nefarmakologicznych, a także brak refundowanych farmakologicznych opcji terapeutycznych, większość pacjentów z chorobą otyłościową nie ma aktualnie dostępu do skutecznego leczenia otyłości, co zwiększa ryzyko rozwoju licznych powikłań stanowiących istotne obciążenie dla pacjentów oraz dla społeczeństwa. W świetle powyższych wyzwań konieczne wydaje się finansowanie ze środków publicznych tirzepatydu. Dostępność tego leku dla pacjentów z populacji docelowej może przyczynić się do poprawy jakości ich życia poprzez redukcję masy ciała, a długoterminowej perspektywie może ograniczyć koszty związane z leczeniem powikłań tej choroby, zwłaszcza tych związanych z chorobami sercowo-naczyniowymi czy cukrzycą. Refundacja tirzepatydu stanowiłaby istotny krok w stronę efektywnego zarządzania chorobą otyłościową, zarówno dla pacjentów, jak i dla systemu opieki zdrowotnej.**

## 2. Problem zdrowotny

### 2.1. Definicja

**Choroba otyłościowa (ICD-10 E66)** została zdefiniowana przez Światową Organizację Zdrowia (WHO, *World Health Organization*) jako złożone, przewlekłe schorzenie, które nie ustępuje samoistnie i ma tendencję do nawrotów. Rozwija się w wyniku dodatniego bilansu energetycznego, który jest następstwem przewagi energii pobranej z pożywienia nad wydatkowaną [11].

*Otyłość jest wynikiem zaburzeń homeostazy energetycznej organizmu w wyniku źle działającej neurohormonalnej regulacji spożycia pokarmów. Najprościej mówiąc: najpierw dochodzi w naszym organizmie do złego działania tych hormonów czy neuroprzekaźników, które decydują o tym, czy sięgnę po ciasteczko, czy po kanapkę, a dopiero potem dochodzi do nagromadzenia tkanki tłuszczowej. **Chorobą otyłościową nie jest tłuszcz, który gromadzimy, tylko te wszystkie endokrynologiczne zaburzenia doprowadzające do nadmiernego nagromadzenia tkanki tłuszczowej.***

**dr hab. n. med. Mariusz Wyleżół,**  
Warszawskie Centrum Kompleksowego Leczenia Otyłości i Chirurgii Bariatrycznej  
Szpital Czerniakowski  
Źródło Polskie Stowarzyszenie Diabetyków [12]

Chorobę otyłościową klasyfikuje się w oparciu o czynniki etiologiczne oraz lokalizację tkanki tłuszczowej.

#### Klasyfikacja ze względu na przyczyny powstawania:

- postać pierwotna: długotrwałe dostarczanie do organizmu nadmiernej liczby kalorii,
- postać wtórna: powstaje na skutek występowania innej choroby lub w wyniku przewlekłego stosowania niektórych środków farmaceutycznych.

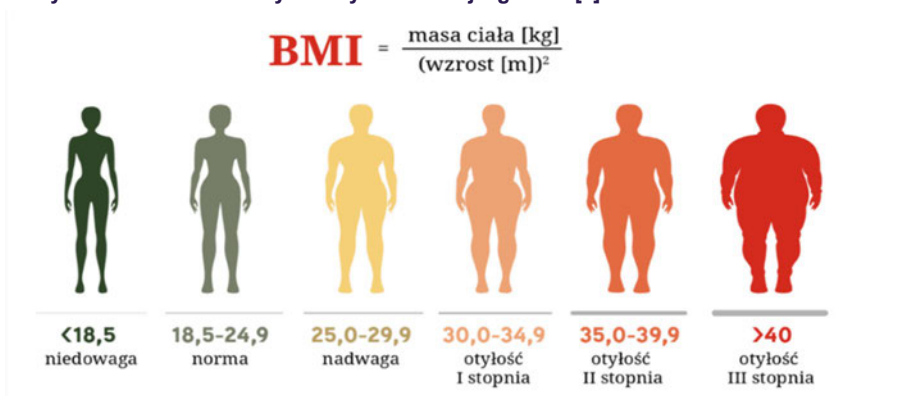
#### Klasyfikacja ze względu na rozmieszczenie tkanki tłuszczowej:

- postać pośladkowo-udowa (gynoidalna) nadmierne nagromadzenie tłuszczu na biodrach, udach i pośladkach,
- postać centralna (androidalna): nadmierne nagromadzenie tłuszczu i wokół narządów jamy brzusznej [7].

Chorobę otyłościową oraz stopień jej nasilenia rozpoznaje się najczęściej w oparciu o ocenę wskaźnika BMI, definiowanego jako iloraz masy ciała (w kilogramach) i wzrostu (w metrach) podniesionego do kwadratu. Interpretacja wartości BMI u osób dorosłych nie jest zależna od wieku czy płci. Do rozpoznania choroby otyłościowej wymagane jest osiągnięcie BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, a wartości

$\geq 40 \text{ kg/m}^2$  oznaczają postać olbrzymią (Rysunek 1) [5]. Pozostałe szczegóły dotyczące diagnostyki choroby otyłościowej opisano w Rozdz. 2.4

**Rysunek 1.**  
Ocena stopnia odżywienia u osób dorosłych rasy kaukaskiej wg WHO [5]



## 2.2. Epidemiologia

Dane na temat współczynników epidemiologicznych w populacji docelowej są istotnie ograniczone, w związku z czym poniżej przedstawione zostały najlepsze dostępne dane dotyczące choroby otyłościowej.

### 2.2.1. Dane światowe

#### CHOROBOWOŚĆ

W ciągu ostatnich dziesięcioleci obserwuje się nieprzerwany wzrost rozpowszechnienia choroby otyłościowej we wszystkich regionach świata. Z uwagi na rosnące z roku na rok współczynniki epidemiologiczne choroba otyłościowa określana jest jako pandemia współczesnych czasów [3].

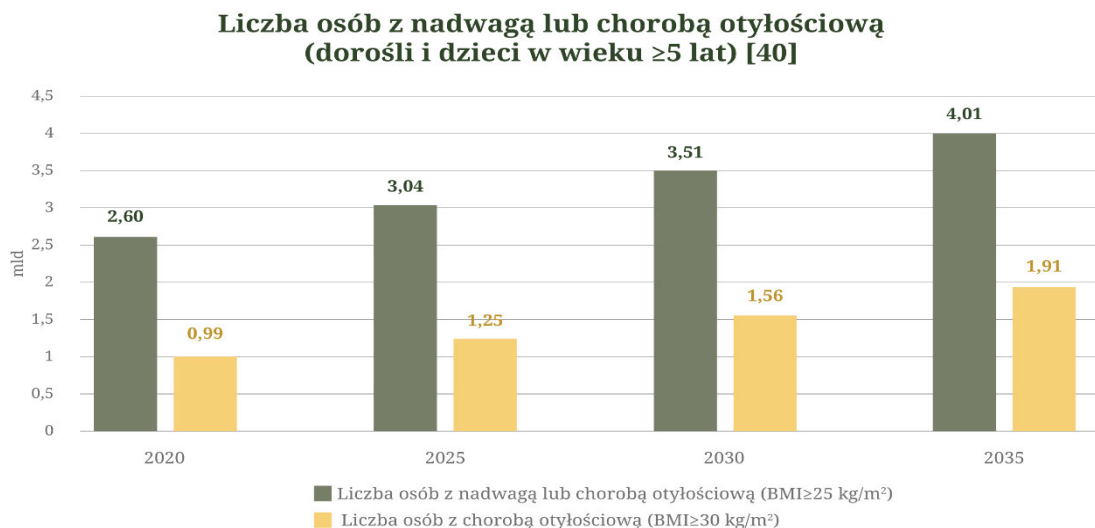
Dane Światowej Federacji Otyłości (WOF, *World Obesity Federation*) wskazują, że w 2020 roku liczba osób z otyłością na świecie, wynosiła blisko 1 mld (Wykres 1), co stanowi 14% ludności. Oznacza to, że w 2020 roku co 7. osoba na świecie borykała się z chorobą otyłościową [1]. W Europie, według danych Eurostat, w 2019 roku odsetek osób z nadmierną masą ciała wynosił 53% co odpowiada około 237,7 mln osób (Rysunek 3) [13, 14].

Dane zebrane przez WHO w 2016 roku wskazują, że najwyższe wskaźniki rozpowszechnienia nadwagi lub choroby otyłościowej obserwowane były w Ameryce Północnej i Południowej, północnej części Afryki, Australii oraz Europie (Rysunek 2) [15]. W Europie najwyższe wartości odnotowano w Chorwacji oraz na Malcie, gdzie aż 65% dorosłych uznano za osoby z nadwagą lub otyłością. Przewiduje się, że częstość występowania choroby otyłościowej dorosłych w regionie europejskim

będzie wzrastać w najbliższych latach. W 2030 r. choroba otyłościowa będzie dotyczyć 32% kobiet i 34% mężczyzn, natomiast w roku 2035 r. będzie występować już u 35% kobiet i 39% mężczyzn [1].

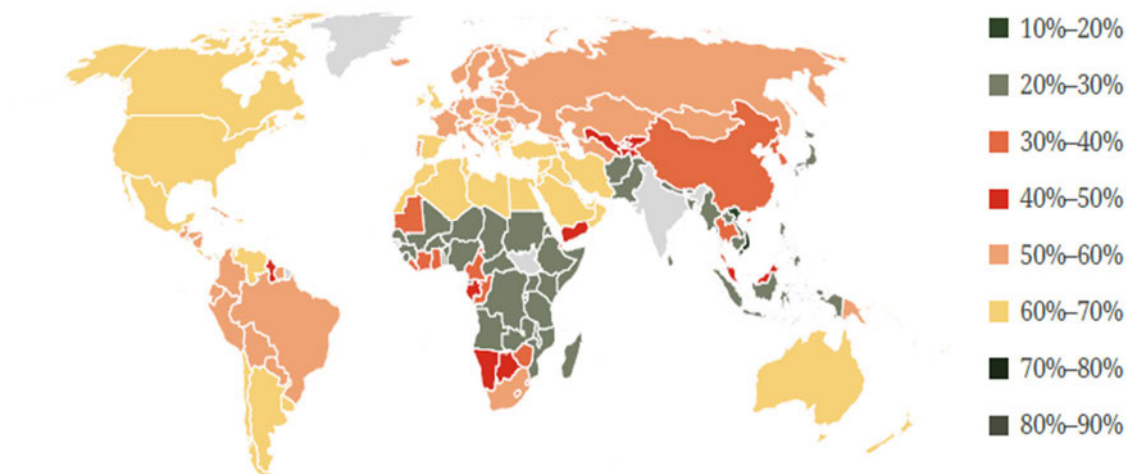
**Wykres 1.**

Liczba osób z nadwagą lub chorobą otyłościową (dorośli i dzieci w wieku  $\geq 5$  lat) na świecie [1]

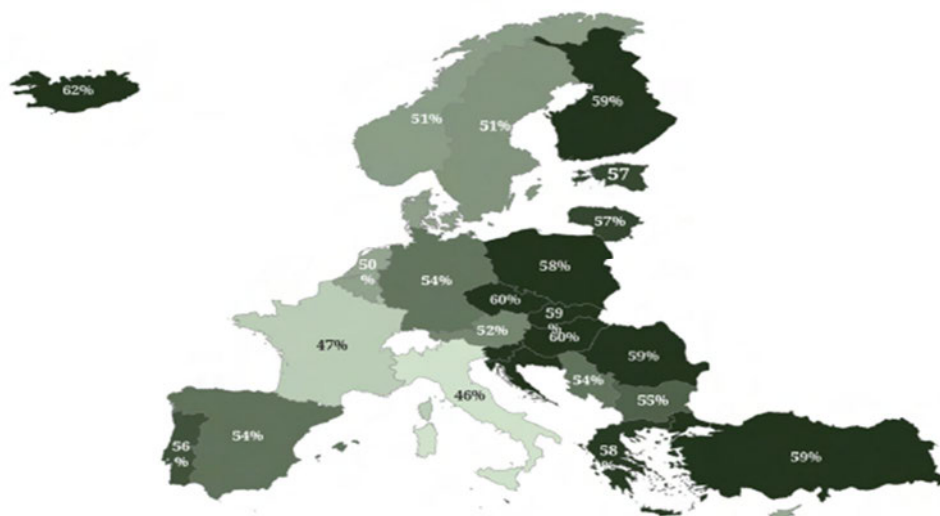


**Rysunek 2.**

Odsetek dorosłych z nadwagą lub chorobą otyłościową w 2016 roku na świecie [15]



**Rysunek 3.**  
Nadwaga i choroba otyłościowa w Europie wg danych Eurostat (2019 r.) [13, 14]



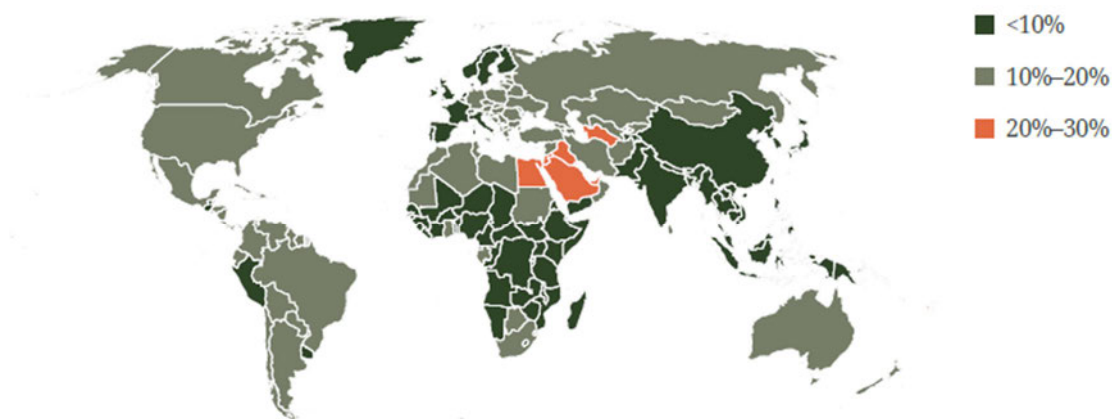
## ZAPADALNOŚĆ

Nie odnaleziono danych opisujących współczynniki zapadalności na chorobę otyłościową.

## UMIERALNOŚĆ

Według najnowszych danych *Institute of Health Metrics and Evaluation Global Burden of Disease* (IHME GBD) w 2019 roku odnotowano ponad 5 mln zgonów na świecie spowodowanych chorobą otyłościową, co czyni ją piątą co do częstości przyczyną zgonów. Z kolei w regionie europejskim odnotowano 1,2 mln zgonów związanych z chorobą otyłością, a zatem była to 3. co do częstości przyczyna zgonów (Rysunek 4). Dostępne dane wskazują, że w ciągu ostatnich 30 lat ryzyko zgonu na świecie z powodu choroby otyłościowej wzrosło o około 129% [15].

**Rysunek 4.**  
Odsetek zgonów związanych z chorobą otyłościową w 2019 roku na świecie [15]



## 2.2.2. Dane polskie

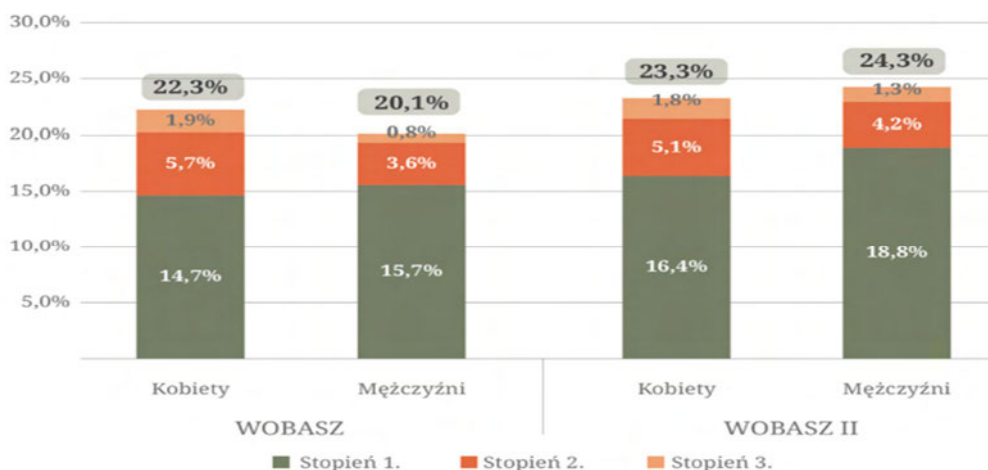
### CHOROBOWOŚĆ

Dane statystyczne opublikowane w 2022 roku przez Główny Urząd Statystyczny (GUS) wskazują, że nadwagę lub otyłość rozpoznaje się u 57% dorosłych mieszkańców Polski, co odpowiada 22 mln osób [2]. Nadmierną masę ciała obserwuje się częściej wśród mężczyzn niż u kobiet, a różnice te dotyczą głównie odsetka osób z nadwagą (46% vs 33%), podczas gdy otyłość występuje z podobną częstością u obu płci (19,5% vs 17%) [16, 17].

Wyniki wielośrodkowego badania populacyjnego (WOBASZ II) przeprowadzonego w latach 2013-2014 wskazują, że rozpowszechnienie choroby otyłościowej może być jeszcze wyższe niż podawane przez GUS, sięgając 23% u kobiet oraz 24% u mężczyzn (Rysunek 5). Przyczyną rozbieżności może być sposób zbierania danych – w przypadku GUS informacje zbierane są deklaratorywnie, natomiast w badaniach WOBASZ dokonywano odpowiednich pomiarów fizykalnych. W badaniu WOBASZ II, tak jak i w przypadku danych GUS, zaobserwowano tendencję wzrostową w porównaniu z wynikami analogicznego badania (WOBASZ) przeprowadzonego w latach 2003-2005. W ciągu 10 lat odsetek osób z chorobą otyłościową wśród mężczyzn wzrósł o ok. 4 pp., natomiast wśród kobiet o ok. 1 pp. [18]. Z prognozy zawartej w Światowym Atlasie Otyłości (2023 r.) wynika, że w 2035 r. ponad 35% dorosłych mężczyzn (w wieku  $\geq 20$  lat) i ponad 25% dorosłych kobiet w Polsce będzie zmagало się z chorobą otyłościową (Rysunek 6) [1, 6].

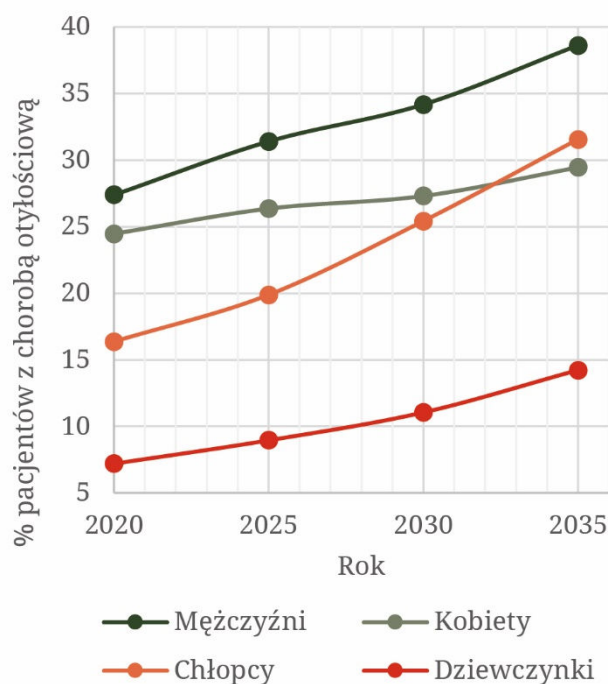
Według obliczeń NIK, choroba otyłościowa dotyczy 9 mln 185 tys. (30%) mieszkańców Polski. Z kolei nadwaga lub choroba otyłościowa dotyka ok 19 mln 890 tys. Polaków (65,6%), z najniższym odsetkiem osób z nadmierną masą ciała w województwie małopolskim (59,2%), a najwyższym – w śląskim (69,2%) [11].

**Rysunek 5.**  
Rozpowszechnienie choroby otyłościowej z uwzględnieniem stadium nasilenia w Polsce w ramach badań WOBASZ i WOBASZ II [18]



Rysunek 6.

Szacowany trend rozwoju choroby otyłościowej w Polsce do 2035 r. według raportu Atlas Otyłości [1]



## ZAPADALNOŚĆ

Nie odnaleziono danych opisujących współczynniki zapadalności na chorobę otyłościową.

## UMIERALNOŚĆ

Według danych opublikowanych przez IHME GBD w 2019 roku w Polsce odnotowano 57,5 tys. zgonów z powodu choroby otyłościowej, czyniąc tę chorobę 4. co do częstości przyczyną zgonów [15]. Według GUS, choroba otyłościowa była bezpośrednią przyczyną śmierci 468 osób w 2020 r. oraz 354 osób w 2021 r., co stanowi mniej niż 0,1% wszystkich zgonów [17]. Dane GUS wydają się być znacznie niedoszacowane, prawdopodobnie z powodu niedostatecznego rozpoznawania choroby otyłościowej oraz częstego wskazywania powikłań tej choroby jako bezpośredniej przyczyny zgonu, (pomijanie choroby pierwotnej – choroby otyłościowej jako przyczyny zgonu).

### 2.2.3. Liczebność populacji docelowej

[REDAKOWANE]. Szczegółowe oszacowanie wielkości populacji docelowej zawarto w Analizie wpływu na budżet, będącej częścią wniosku o finansowanie produktu leczniczego Mounjaro [19].

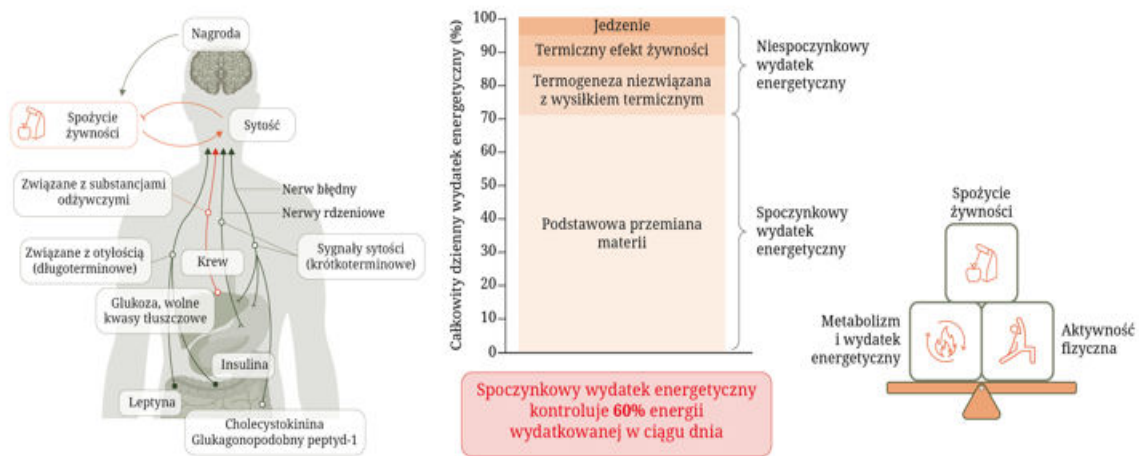
## 2.3. Etiopatogeneza i czynniki ryzyka

Otyłość jest chorobą o złożonej patogenezie, której głównym mechanizmem jest dodatni bilans energetyczny, wynikający z przewagi energii dostarczanej z pożywienia nad energią wydatkowaną, co prowadzi do zaburzenia homeostazy energetycznej. Proces ten jest regulowany przez skomplikowaną komunikację neuronalną i hormonalną, w której kluczową rolę odgrywa ośrodkowy układ nerwowy (OUN), a szczególnie podwzgórze. Podwzgórze odpowiada za regulację homeostatycznego odżywiania, które zaspokaja potrzeby energetyczne organizmu, podczas gdy układ mezołimbiczny kontroluje odżywianie hedoniczne, związane z przyjemnością z jedzenia. Dodatkowo, kora przedczołowa odpowiada za kontrolę hamowania i przyjmowania pokarmu. Obwodowa komunikacja hormonalna, obejmująca sygnały z jelit, tkanki tłuszczowej, trzustki i żołądka, reguluje uczucie sytości i głodu. Hormony sytości, takie jak insulina, leptyna, GLP-1, PYY3-36 i CCK, oraz grelina – hormon głodu, mają kluczowe znaczenie w utrzymaniu równowagi energetycznej [20–29].

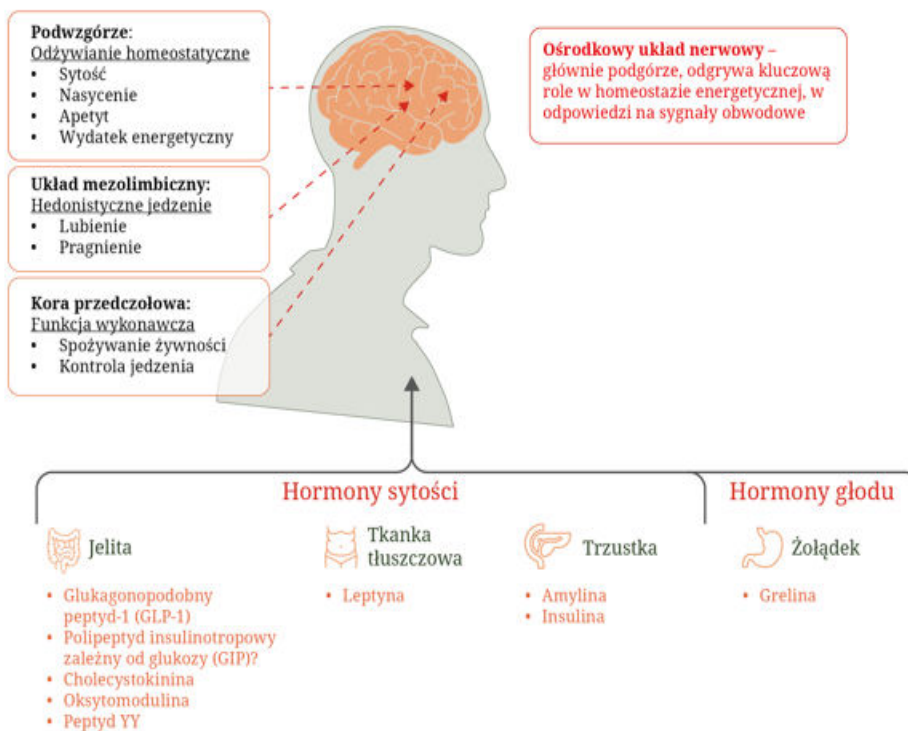
W otyłości dochodzi do licznych zaburzeń mechanizmów regulujących homeostazę energetyczną. Przykładowo tłumienie greliny po posiłku jest osłabione, a badania obrazowe wykazują zmniejszoną odpowiedź mózgu na insulinę w obszarach związanych z odczuwaniem nagrody. Ponadto, u osób z otyłością wzory predykcyjne dla REE (ilość energii wydatkowanej przez osobę w spoczynku) okazują się mniej dokładne, prawdopodobnie ze względu na niższą aktywność metaboliczną tkanki tłuszczowej. Zaburzenia te prowadzą do utrzymywania się dodatniego bilansu energetycznego i nasilają przyrost masy ciała, co utrudnia utrzymanie homeostazy energetycznej [20–29].

**Rysunek 7.**  
**Homeostaza energetyczna oraz komunikacja neurohormonalna i hormonalna ośrodków głodu i sytości**

### Homeostaza energetyczna to równowaga między poborem a wydatkowaniem energii



### Komunikacja neurohormonalna i hormonalna moduluje spożycie żywności i wydatek energetyczny

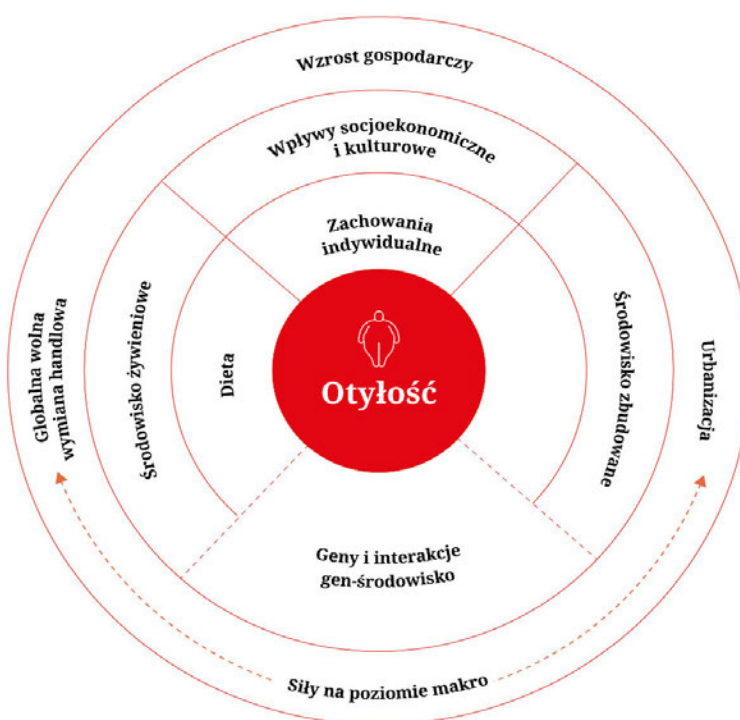


Do powstawania dodatniego bilansu energetycznego może przyczyniać się wiele czynników a do najważniejszych należą (Wykres 2):

- czynniki środowiskowe:
  - mikrośrodowiskowe (indywidualne) – styl życia rozumiany jako nieodpowiednie nawyki żywieniowe i brak lub ograniczona aktywność fizyczna,

- makrośrodowiskowe (populacyjne) – zmiany cywilizacyjne, w tym powszechna urbanizacja, globalizacja i industrializacja, a także wysoka dostępność wysokoprzetworzonej żywności o dużej gęstości energetycznej,
- czynniki społeczne i ekonomiczne,
- czynniki psychologiczne,
- czynniki hormonalne, jatrogenne i inne (np. niektóre zaburzenia kliniczne i środki farmakologiczne),
- czynniki genetyczne [30, 31].

**Wykres 2.**  
Czynniki determinujące chorobę otyłościową [32]



## CZYNNIKI ŚRODOWISKOWE

Za rozwój choroby otyłościowej w największym stopniu odpowiadają czynniki środowiskowe – mikrośrodowiskowe, związane ze stylem życia, w tym w szczególności ze stosowaną dietą oraz aktywnością fizyczną, a także makrośrodowiskowe, obejmujące zmiany cywilizacyjne, w tym powszechną urbanizację, globalizację i industrializację oraz nieograniczoną dostępność do wysoko przetworzonej żywności o dużej gęstości energetycznej [30].

## Aktywność fizyczna

Rozwój cywilizacyjny, związany z postępem technologicznym, automatyzacja procesów produkcji oraz cyfryzacja spowodowały, że do realizacji zadań dnia codziennego potrzebne są mniejsze wydatki energetyczne. Praca niewymagająca wysiłku fizycznego, siedzący tryb życia, korzystanie z wind i samochodów, a także spędzanie wolnego czasu przed telewizorem lub komputerem wpłynęły na znaczne ograniczenie aktywności fizycznej [30, 33]. Potwierdza to, m.in.: badanie CBOS z 2018 r., według którego 39% dorosłych Polaków nie uprawiało żadnego sportu przez cały rok w porównaniu do 34% w 2013 r., co oznacza średni roczny spadek aktywności o 1% [34]. Ponadto raport NIZP PZH wskazuje, że tylko 28% Polaków podejmuje aktywność fizyczną przynajmniej raz w tygodniu, co jest poniżej średniej UE wynoszącej 40% [35].

## Dieta

W ostatnich dekadach w społeczeństwie nastąpił wzrost spożycia żywności przetworzonej — wysokokalorycznej, ubogiej w składniki odżywcze, łatwo dostępnej, stosunkowo niedrogiej i wygodnej w użyciu [30, 33, 36]. Zmiany te znajdują swoje odzwierciedlenie m.in. w wysokim i stale rosnącym spożyciu cukru oraz napojów słodzonych. Według danych GUS w latach 2008–2017 roczne spożycie cukru w przeliczeniu na mieszkańca Polski wzrosło o około 6 kg, przy czym szczególnie zauważalny był wzrost spożycia cukru przetworzonego (np. dosładzane produkty, słodczyce), wynoszący aż 11,8 kg [37]. Zmiany w nawykach żywieniowych, związane w szczególności ze zwiększonym spożyciem cukru i napojów słodzonych, przyczyniają się do wzrostu masy ciała, a w dłuższej perspektywie – do rozwoju nadwagi i choroby otyłościowej. W metaanalizie opublikowanej w 2013 r. przez Malik i wsp. skumulowane wyniki badań RCT u dorosłych wskazują, że spożywanie 1 porcji napoju słodzonego dziennie przez rok przekładało się na wzrost średniej masy ciała o około 0,85 kg [38].

## CZYNNIKI SPOŁECZNIE I EKONOMICZNE

Zwiększone ryzyko nadwagi i choroby otyłości częściej występuje u osób o niskim statusie ekonomicznym oraz ograniczonej świadomości zdrowotnej. Przekonanie, że zdrowa żywność jest droższa, prowadzi do częstszego spożywania taniej, przetworzonej żywności. Problem ten dotyczy także osób rzucających palenie, które zastępują papierosy podjadaniem [36, 39, 40].

Nadwaga i choroba otyłościowa są też częstsze u osób słabiej wykształconych — według NIZP PZH, występują one odpowiednio u 41% i 16% kobiet z wykształceniem zawodowym oraz u 24% i 7% kobiet z wykształceniem wyższym. U mężczyzn nie zaobserwowano istotnych różnic zależnych od poziomu wykształcenia [40].

## CZYNNIKI PSYCHOLOGICZNE

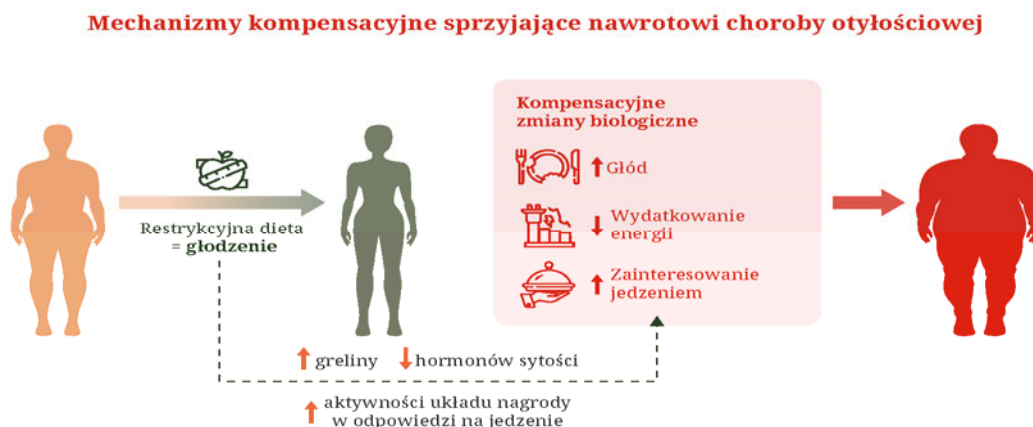
Nadmierna podaż energii może mieć podłoże psychologiczne, do najczęściej spotykanych czynników psychologicznych należą błędne schematy dotyczące jedzenia, niektóre cechy osobowości lub zaburzenia psychiczne czy zaburzenia mechanizmów samoregulacji. Błędne schematy dotyczące jedzenia to m.in.: „jedzenie to miłość” (wyraz sympatii), „jedzenie to odpowiedzialność” (presja na zjedzenie całej porcji) oraz „jedzenie to nagroda” (nagradzanie jedzeniem) [30, 41]. Wśród zaburzeń psychicznych należy wymienić stany lekowe i depresyjne oraz nadmierny stres, które skutkować mogą nadmiernym spożyciem pokarmów. Z kolei zaburzenia mechanizmów samoregulacji, objawiają się nadmiernym spożywaniem pokarmów, pomimo uczucia sytości, zwłaszcza przy łatwym dostępie do dużej ilości smacznego i zróżnicowanego pożywienia (np. podczas spotkań grupowych), czy w sytuacjach angażujących uwagę i ograniczających samokontrolę, jak np. oglądanie TV [30, 41].

## CZYNNIKI HORMONALNE, JATROGENNE I INNE

Przyczynami choroby otyłościowej mogą być inne choroby, zaburzenia hormonalne (np. zespół Cushinga, zespół policystycznych jajników) oraz długotrwałe stosowanie niektórych leków (np. przeciwdepresyjnych, przeciwcukrzycowych, przeciwpsychotycznych, steroidów) [30, 33, 36].

Niewłaściwe stosowanie restrykcyjnych diet lub głodówek również sprzyja rozwojowi choroby otyłościowej poprzez uruchomienie mechanizmów kompensacyjnych sprzyjających ponownemu przybieraniu na wadze oraz nawrotowi choroby otyłościowej. Mechanizmy te obejmują wzrost poziomu greliny, zmniejszenie poziomu hormonów sytości i zwiększoną aktywację układu nagrody w odpowiedzi na bodźce pokarmowe, co skutkuje zwiększonym głodem, obniżeniem wydatkowania energii oraz wzrostem zainteresowania jedzeniem (Rysunek 8) [42].

**Rysunek 8.**  
**Mechanizmy kompensacyjne sprzyjające nawrotowi choroby otyłościowej [42]**



## CZYNNIKI GENETYCZNE

Badania wykazują, że predyspozycje genetyczne mogą wpływać na rozwój choroby otyłościowej, determinując ilość tkanki tłuszczowej, jej rozmieszczenie, metabolizm oraz regulację apetytu [30]. Wyróżnia się trzy główne rodzaje zmian genetycznych związanych z chorobą otyłościową: otyłość monogenową, związaną z zespołami genetycznymi, oraz poligenową (95% przypadków) (Tabela 3) [43, 44].

Jednym z pierwszych odkrytych i jednocześnie najlepiej przebadanym genem predysponującym do choroby otyłościowej jest gen FTO (ang. *fat mass-and obesity-associated gene*) [45]. W dostępnych doniesieniach literaturowych wykazano, że osoby z jedną kopią niekorzystnego wariantu mają 30% wyższe ryzyko rozwoju choroby otyłościowej, a osoby z dwiema kopiami – aż 70% wyższe, ważąc średnio o 3 kg więcej niż osoby bez tych wariantów [46].

**Tabela 3.**  
Rodzaje zmian genetycznych związanych z otyłością [43, 44]

| Rodzaj choroby otyłościowej               | Opis                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Częstość występowania |
|-------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| Otyłość monogenowa                        | Mutacja występująca w pojedynczym genie. Powoduje otyłość III stopnia. Genami, których mutacje mogą powodować otyłości monogenową są LEP, LEPR, POMC, MC4R, PCSK1, SIM1, BDNF, NTRK2, GRHB                                                                                                    | ok. 3%                |
| Otyłość związana z zespołami genetycznymi | Otyłość jest tylko jednym z objawów wrodzonych zaburzeń genetycznych. Występuje u niewielkiego procenta populacji. Osoby dotknięte szczególnymi chorobami genetycznymi oprócz otyłości mogą cierpieć na wady wrodzone, niepełnosprawność intelektualną lub specyficzne zaburzenia zachowania. | ok. 2%                |
| Otyłość poligenowa                        | W otyłości poligenowej istotna jest interakcja między „genami otyłości” a czynnikami środowiskowymi, czyli stylem życia, dlatego w tym przypadku mówimy o predyspozycji do otyłości                                                                                                           | ok. 95%               |

Prowadzone w ostatnich latach liczne badania nad podłożem genetycznym choroby otyłościowej doprowadziły naukowców do sformułowania teorii także o udziale epigenetyki jako kluczowego regulatora interakcji gen–środowisko w patomechanizmie powstawania choroby otyłościowej [47, 48].

## 2.4. Rozpoznanie

Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości (PTLO), ocenę stanu odżywienia u dorosłych należy przeprowadzać co roku w celu rozpoznania nadwagi lub choroby otyłościowej. Badanie przesiewowe w kierunku nadwagi i choroby otyłościowej obejmuje pomiar masy ciała, wzrostu oraz obliczenie wskaźnika BMI jako stosunku masy ciała w kilogramach do wzrostu w metrach podniesionego do kwadratu. Zgodnie z kryteriami zaproponowanymi przez WHO chorobę otyłościową rozpoznaje się przy BMI wynoszącym  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, natomiast BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> wskazuje na otyłość stopnia III (Rysunek 1) [5].

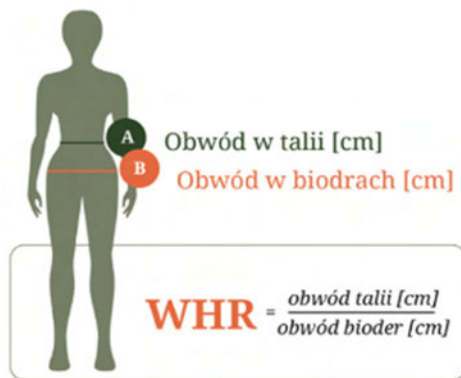
Wskaźnik BMI, ma jednak pewne ograniczenia, np. nie odzwierciedla zawartości ani rozmieszczenia tkanki tłuszczowej w organizmie (podskórnej, trzewnej), proporcji tkanki tłuszczowej do tkanki mięśniowej ani stanu nawodnienia. Z tego względu organizacje i towarzystwa zajmujące się tematyką choroby otyłościowej (w tym m.in. PTLO) zalecają, aby w diagnostyce nadwagi i choroby otyłościowej wykorzystywać uzupełniając także inne mierniki i narzędzia [5]. Zaleca się, aby u osób z nadwagą lub otyłością I stopnia dokonać pomiaru obwodu talii, który wykonuje się w linii pachowej środkowej w połowie odległości między najniższym a najwyższym punktem grzebienia kości biodrowej a najniższym punktem łuku żebrowego (Rysunek 9). Pomiar ten służy jako pośredni wskaźnik trzewnej dystrybucji tkanki tłuszczowej. Zgodnie z kryteriami *International Diabetes Federation* (IDF) otyłość brzuszną rozpoznaje się w populacji dorosłych Europejczyków przy obwodzie talii  $\geq 94$  cm u mężczyzn i  $\geq 80$  cm u kobiet. Ponadto, obwód talii (bez uwzględniania wartości współczynnika BMI), analizowany razem z czterema innymi parametrami, pozwala ocenić ryzyko metaboliczne. Ryzyko to jest podwyższone, jeśli spełnione są co najmniej trzy z pięciu kryteriów (Tabela 4) [49].

**Tabela 4.**  
Kryteria rozpoznania zwiększonego ryzyka metabolicznego *Endocrine Society* w 2019 r. [49]

| Cecha                           | Kryteria                                                                                                                      |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Obwód talii                     | $\geq 102$ cm u mężczyzn i $\geq 88$ cm u kobiet                                                                              |
| Ciśnienie tętnicze              | Skurczowe $\geq 130$ mmHg i/lub rozkurczowe $\geq 80$ mmHg lub leczenie nadciśnienia tętniczego                               |
| Stężenie triglicerydów w osoczu | $\geq 150$ mg/dl (1,7 mmol/l) lub leczenie hipolipemizujące                                                                   |
| Stężenie HDL-C w osoczu         | $< 40$ mg/dl (1,0 mmol/l) u mężczyzn i $< 50$ mg/dl (1,3 mmol/l) u kobiet lub leczenie hipolipemizujące                       |
| Stężenie glukozy w osoczu       | Na czczo: 100-125 mg/dl (5,6-6,9 mmol/l) i/lub po 2 godz. doustnego testu tolerancji glukozy: 140-199 mg/dl (7,8-11,0 mmol/l) |

Dodatkowo w rozpoznaniu otyłości brzusznej można wykorzystać wskaźnik talia-biodra (WHR), który umożliwia ocenę dystrybucji tkanki tłuszczowej w ustroju (Rysunek 9). Oblicza się go jako iloraz obwodu talii i bioder (w centymetrach). Otyłość brzuszną rozpoznaje się przy wartości WHR  $> 0,9$  u mężczyzn i WHR  $> 0,85$  u kobiet, natomiast otyłość udowo-pośladkową przy wartościach WHR  $\leq 0,9$  u mężczyzn i WHR  $\leq 0,85$  u kobiet [5]. W ocenie dystrybucji tkanki tłuszczowej w organizmie przydatna może być również analiza składu ciała. Najczęściej w tym celu wykorzystuje się metodę BIA – szybką, bezinwazyjną technikę, która w kilkanaście sekund pozwala określić m.in. całkowitą tkankę tłuszczową, masę mięśniową, kostną, wodę i tłuszcz trzewny [5].

**Rysunek 9.**  
**Wskaźnik talia-biodra (WHR) [50]**



Ponadto, zgodnie z zaleceniami PTLO, u wszystkich pacjentów z nadwagą lub chorobą otyłościową należy przeprowadzać badania przesiewowe pod kątem zaburzeń metabolicznych oraz chorób związanych z nadmierną masą ciała. W ramach tej oceny powinien być mierzony poziom ciśnienia tętniczego, wykonywane badania laboratoryjne w kierunku m.in. stanu przedcukrzycowego, cukrzycy typu 2, zaburzeń lipidowych, czynności nerek i wątroby oraz oznaczane markery stanu zapalnego. Ocena kliniczna powinna obejmować wywiad dotyczący zmian w masie ciała, motywacji do zmiany stylu życia oraz współistniejących schorzeń, takich jak cukrzyca typu 2, nadciśnienie, choroba wieńcowa czy bezdech senny. U mężczyzn zaleca się dodatkowo uwzględnienie w wywiadzie oceny potencjalnych problemów z erekcją, natomiast u kobiet – ocenę regularności cykli miesięczkowych. Ze względu na częste występowanie depresji wśród chorych na otyłość zaleca się wstępną diagnostykę w przypadku podejrzenia jej obecności. Z kolei jeśli istnieje podejrzenie otyłości wtórnej, pacjent powinien być skierowany do poradni endokrynologicznej w celu dalszej diagnostyki [5].

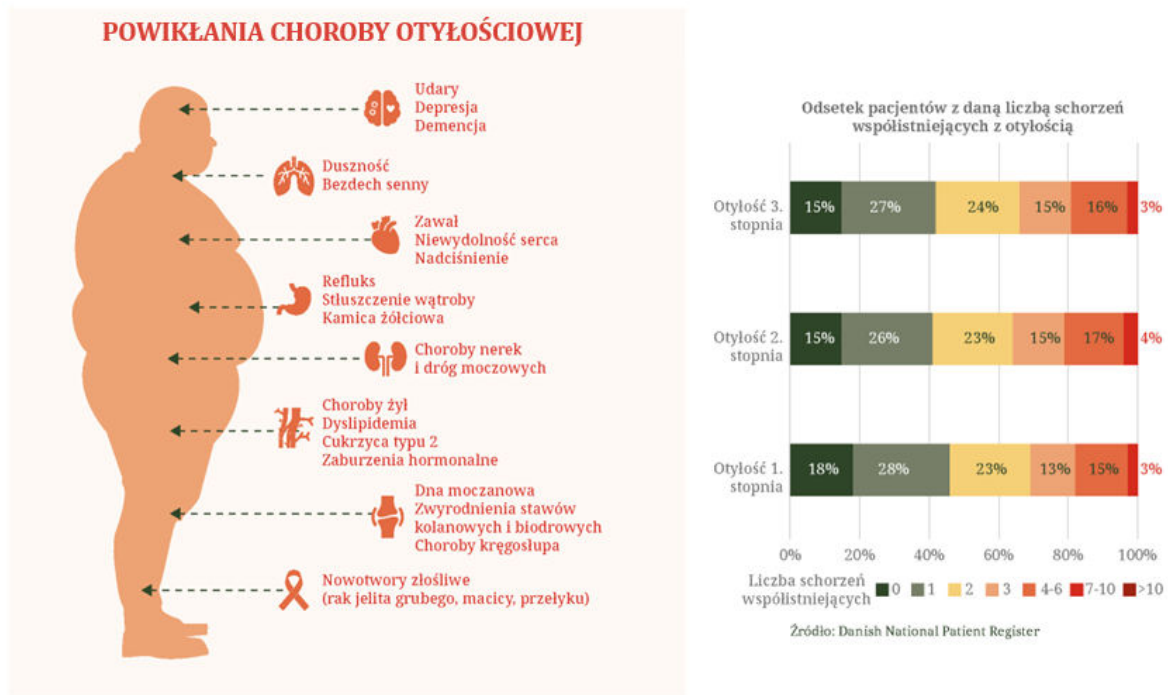
## 2.5. Obraz kliniczny i rokowanie

### 2.5.1. Obraz kliniczny i powikłania

Otyłość to choroba o złożonym obrazie klinicznym, która prowadzi do licznych problemów zdrowotnych, zarówno fizycznych, jak i psychicznych. Nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej wpływa na funkcjonowanie całego organizmu manifestując się licznymi powikłaniami, w tym metabolicznymi, a także tymi ze strony układu sercowo-naczyniowego, oddechowego, hormonalnego, kostno-stawowego i innych przyczyniając się do rozwoju zaburzeń psychicznych, pogorszenia jakości życia oraz jego skrócenia [5].

Aż 80% pacjentów ze zdiagnozowaną chorobą otyłościową cierpi na co najmniej jedno współistniejące schorzenie, a około 20% zmaga się z więcej niż trzema różnymi schorzeniami związanymi z otyłością [51]. Szacuje się, że choroba otyłościowa jest przyczyną co najmniej 200 różnych powikłań zdrowotnych, w tym schorzeń metabolicznych, sercowo-naczyniowych, oddechowych i innych [4, 52].

**Rysunek 10.**  
**Powikłania choroby otyłościowej [5]**



#### POWIKŁANIA METABOLICZNE (W TYM STAN PRZEDCUKRZYCOWY I CUKRZYCA TYPU 2)

Choroba otyłościowa jest związana z zaburzeniami adipogenezy i zwiększeniem rozmiarów komórek tłuszczowych. Hipertroficzne adipocyty są mniej podatne na działanie insuliny i cechują się zmniejszoną zdolnością do gromadzenia lipidów, co prowadzi do uwalniania kwasów tłuszczowych do krwioobiegu, a następnie do ich gromadzenia się w komórkach mięśniowych i w wątrobie. Nadmiar zawartości tłuszczu w komórkach wywołuje ich oporność na działanie insuliny. Głównymi powikłaniami metabolicznymi insulinooporności w przebiegu choroby otyłościowej są: stan przedcukrzycowy, cukrzyca typu 2, choroba stłuszczeniowa wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną, aterogenna dyslipidemia, które przyczyniają się do rozwoju chorób sercowo-naczyniowych [7].

Dostępne dane wskazują, że ryzyko rozwoju zaburzeń gospodarki węglowodanowej (stanu przedcukrzycowego, glikemii na czczo, nieprawidłowej tolerancji glukozy, a także cukrzycy typu 2) zwiększa się proporcjonalnie do wskaźnika BMI. W porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała prawdopodobieństwo wystąpienia cukrzycy typu 2 jest wyższe **ponad 2-krotnie u osób z nadwagą, ponad 4,5-krotnie u chorych na otyłość i aż 23-krotnie u osób w 3. stadium choroby otyłościowej** [53]. Nawet stosunkowo niewielki wzrost BMI (np. o 2 kg/m<sup>2</sup>) przyczynia się do znaczącego zwiększenia wystąpienia cukrzycy typu 2. Przykładowo, ryzyko cukrzycy typu 2 u pacjentów z BMI 33–34,9 kg/m<sup>2</sup> jest **13,7 razy wyższe** niż u osób z BMI 31–32,9 kg/m<sup>2</sup> [5]. Jednocześnie, wraz ze zwiększeniem BMI z poniżej 18,5 kg/m<sup>2</sup> do ponad 35 kg/m<sup>2</sup>, ryzyko wystąpienia cukrzycy typu 2 w ciągu całego życia wzrasta z 7% do 70% u dorosłych mężczyzn oraz z 12% do 74% u dorosłych kobiet [54].

Najnowsze opracowania wskazują, że utrata masy ciała u osób chorych na otyłość pozwala odwrócić zaburzenia metaboliczne leżące u podstaw cukrzycy typu 2 i poprawić kontrolę glikemii. **Szacuje się, że u chorych ze stanem przedcukrzycowym i nadmierną masą ciała jej zmniejszenie  $\geq 10\%$  może zapobiec rozwojowi cukrzycy typu 2. Spadek masy ciała o co najmniej 15% istotnie wpływa na przebieg cukrzycy typu 2**, a u znaczącego odsetka pacjentów, zwłaszcza w początkowym stadium cukrzycy typu 2, może przyczynić się do uzyskania całkowitej remisji choroby [55]. Dodatkowe korzyści obejmują poprawę wyrównania ciśnienia tętniczego i gospodarki lipidowej, a w efekcie zmniejszenie ryzyka powikłań mikronaczyniowych (retinopatii, nefropatii i neuropatii) oraz śmiertelności z przyczyn bez względu na przyczynę i z przyczyn sercowo-naczyniowych. M.in. z tego względu masy ciała o  $\geq 5\text{--}15\%$  jest jednym z głównych celów interwencji terapeutycznej w leczeniu cukrzycy typu 2 [54].

## POWIKŁANIA SERCOWO-NACZYNIOWE

W miarę narastania nadmiaru tkanki tłuszczowej w organizmie obserwuje się zwiększenie objętości krążącej krwi i oporu w naczyniach obwodowych, co przekłada się na obciążenie układu sercowo-naczyniowego, manifestujące się wzrostem ciśnienia tętniczego krwi, przyspieszeniem akcji serca oraz zwiększeniem objętości wyrzutowej i minutowej lewej komory serca. W dłuższej perspektywie czasowej skutkuje to wzrostem naprężenia lewej komory, zwiększeniem jej rozmiarów i masy, co określamy mianem przerostu lewej komory serca [56]. Do najczęściej rozpoznawanych powikłań ze strony układu krążenia zalicza się nadciśnienie tętnicze, zaburzenia rytmu serca, niewydolność serca, chorobę wieńcową i żylną chorobę zakrzepowo-zatorową, które nieleczone lub leczone nieprawidłowo mogą prowadzić do zawałów serca, udarów mózgu i przedwczesnych zgonów [5, 57].

Dane epidemiologiczne wskazują, że nadciśnienie tętnicze jest jednym z najczęstszych powikłań sercowo-naczyniowych u osób chorych na otyłość, szczególnie w przypadku otyłości brzusznej [57]. Wyniki najnowszych badań wskazują, że nadciśnienie występuje u około 80% osób z chorobą otyłościową, podczas gdy w populacji z prawidłowym BMI odsetek ten wynosi poniżej 45% [58]. Ryzyko nadciśnienia wzrasta wraz ze wzrostem BMI: jest 3-krotnie wyższe w chorobie otyłościowej stopnia 1, ponad 4-krotnie wyższe dla stopnia 2, i 6,5-krotnie wyższe dla stopnia 3 [58]. Wzrost BMI o  $>10\%$  wiąże się z 72-procentowym wzrostem ryzyka nadciśnienia tętniczego w porównaniu do stabilnych wartości BMI, tj. wahań nie większych niż 5% [59].

Potwierdzono również związek między chorobą otyłościową a rozwojem choroby niedokrwiennej serca. W badaniu NHANES I wykazano, że BMI  $>27 \text{ kg/m}^2$  u osób w średnim wieku związany był z 70-procentowym wzrostem ryzyka wystąpienia choroby wieńcowej w późniejszym życiu [60]. W badaniu obejmującym blisko 6 tys. kobiet z cukrzycą typu 2 zaobserwowano, że w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała, ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej było blisko 2,8 razy wyższe w grupie z BMI wynoszącym  $30\text{--}34.9 \text{ kg/m}^2$  oraz 3,2 razy wyższe w grupie z BMI  $\geq 35 \text{ kg/m}^2$  [61]. Ponadto u chorych na otyłość odnotowuje się 2-krotnie wyższe ryzyko rozwoju niewydolności serca oraz o 50% wyższe ryzyko migotania przedsionków w porównaniu z osobami z prawidłową

masą ciała [52, 62, 63]. Dostępne dowody naukowe wskazują także, że u chorych na otyłość występuje o 64% wyższe prawdopodobieństwo wystąpienia udaru niedokrwinnego niż u osób z prawidłową masą ciała [64].

## POWIKŁANIA ODDECHOWE (W TYM OBTURACYJNY BEZDECH SENNY)

Nagromadzenie tkanki tłuszczowej u osób chorych na otyłość w obrębie górnych dróg oddechowych oraz w ścianie klatki piersiowej i brzucha wpływa na zaburzenia mechaniki oddychania, wzrost oporu oddechowego, a w konsekwencji prowadzi do pogorszenia wartości parametrów wentylacyjnych płuc. Prowadzi to do zaostrzenia istniejących chorób układu oddechowego, takich jak astma czy przewlekła obturacyjna choroba płuc, zwiększonej podatności na zakażenia układu oddechowego, a także do rozwoju jednego z najbardziej typowych powikłań choroby otyłościowej, czyli **obturacyjnego bezdechu sennego** [7]. Obturacyjny bezdech senny powoduje przerwy w oddychaniu podczas snu, a jego konsekwencją są niedotlenienie krwi (hipoksemia) i wzrost ciśnienia tętniczego krwi, które bez odpowiedniego leczenia przyczyniają się do rozwoju choroby wieńcowej, zaburzeń rytmu serca oraz udarów mózgu [65]. Kluczowym narzędziem diagnostycznym jest polisomnografia, uznawana za „złoty standard”. Badanie to monitoruje oddychanie, tętno, saturację i fazy snu. Alternatywnie można stosować poligrafie nocną w warunkach domowych. Obturacyjny bezdech senny klasyfikuje się według wskaźnika AHI (*Apnea-Hypopnea Index*). Określa on średnią liczbę epizodów bezdechu (*apnea*) i spłycenia oddechu (*hypopnea*) występujących w ciągu jednej godziny snu. Epizod bezdechu oznacza całkowite zatrzymanie przepływu powietrza przez co najmniej 10 sekund, natomiast spłycenia oddechu to częściowe ograniczenie przepływu powietrza, które powoduje spadek saturacji (wysycenia krwi tlenem) lub wybudzenie. Wartość AHI pozwala na ocenę ciężkości zaburzeń oddychania podczas snu: łagodny (5–14), umiarkowany (15–30) i ciężki (>30) [66, 67].

Wśród pacjentów z tym powikłaniem 70-80% stanowią osoby z nadwagą lub chorobą otyłościową, a szczególnie skłonność do rozwoju tego powikłania mają pacjenci z typem brzuszny choroby otyłościowej. Mechaniczny ucisk tkanek otaczających na gardło prowadzi do jego zapadania się podczas snu, a konsekwencji do zwężenia lub zamknięcia górnych dróg oddechowych, co skutkuje spłyceniem oddechu lub bezdechem [8]. W populacji polskiej bezdech senny dotyka 11,2% mężczyzn i 3,4% kobiet. Co istotne, **osoby z postacią olbrzymią choroby otyłościowej i bezdechem sennym obarczone są zwiększonym ryzykiem nagłej śmierci z przyczyn sercowych** [68, 69].

## NOWOTWORY

Choroba otyłościowa zwiększa ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe, w tym przede wszystkim zlokalizowane w obrębie układu pokarmowego, ale również może przyczyniać się do rozwoju raka piersi, jajników, macicy, prostaty i nerek. Według danych *American Institute for Cancer Research*, choroba otyłościowa odpowiada za 30–40% przypadków zachorowań na gruczolowego raka przełyku, raka piersi po menopauzie, raka jajnika, raka trzonu macicy, raka prostaty, raka

wątrobokomórkowego, raka nerkowokomórkowego, a także niektórych nowotworów złośliwych żołądka oraz głowy i szyi (Rysunek 11) [7, 70].

**Choroba otyłościowa pogarsza również przebieg choroby nowotworowej, zwiększając ryzyko zgonu z powodu nowotworu.** Przeprowadzona w 2020 r. metaanaliza, obejmująca ponad 200 badań i 6,3 mln pacjentów wykazała, że **ryzyko zgonu pacjentów chorujących na otyłość i jakimkolwiek z nowotworów jest o 14% wyższe** w porównaniu z pacjentami z nowotworem i prawidłową masą ciała [71].

Dostępne dowody naukowe wskazują również, że **osoby, które przeżyły nowotwór, a charakteryzowały się wyższym BMI w momencie zdiagnozowania nowotworu, mają wyższe ryzyko zachorowania na kolejny niepowiązany nowotwór** (drugi nowotwór pierwotny) [70].

Rysunek 11.  
Ryzyko zachorowania na poszczególne nowotwory przy wzroście BMI o każde 5 kg/m<sup>2</sup> [7]



## ZABURZENIA HORMONALNE - NIEPŁODNOŚĆ

Tkanka tłuszczowa jest aktywna endokrynnie a jej nadmiar może wpływać na rozwój powikłań hormonalnych, mających istotny wpływ na funkcjonowanie organizmu oraz zdolności rozrodcze [5].

Kobiety z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> mają **5-krotnie wyższe ryzyko zaburzeń miesiączkowania** w porównaniu z kobietami o prawidłowej masie ciała. U kobiet chorych na otyłość **3-krotnie częściej występują polipy endometrialne**, a **2-krotnie częściej – mięśniaki macicy** [7] oraz **zespół policystycznych jajników** [72]. Co istotne, w populacji kobiet z zespołem policystycznych jajników choroba otyłościowa sprzyja istotnie gorszym wynikom metabolicznym i reprodukcyjnym [73]. Szacuje się, że **ryzyko przyszłej niepłodności u kobiet chorych na otyłość w wieku 18 lat jest prawie 3-krotnie wyższe**

w porównaniu z kobietami o prawidłowej masie ciała [74], a **prawdopodobieństwo spontanicznego zajścia w ciążę u kobiet z BMI powyżej 29 kg/m<sup>2</sup> spada o 4% na każdy nadmiarowy 1 kg/m<sup>2</sup>** [75]. Dodatkowo, pacjentkom chorym na otyłość trudniej jest utrzymać ciążę – dane z metaanaliz wskazują, że **prawdopodobieństwo urodzenia żywego dziecka po zapłodnieniu *in vitro* jest o 15% niższe u kobiet chorych na otyłość** w porównaniu z tymi o prawidłowej masie ciała [76].

Istotnym powikłaniem choroby otyłościowej u mężczyzn jest hipogonadyzm, czyli zespół objawów klinicznych spowodowanych zmniejszonym wydzielaniem lub aktywnością androgenów, obejmujący m.in. zaburzenia erekcji i osłabienie libido oraz bezpłodność z uwagi na zmniejszoną ilość oraz jakość plemników [7]. Szacuje się, że wtórny do choroby otyłościowej **hipogonadyzm dotyczy około 43% mężczyzn z rozpoznaną chorobą otyłościową** [7, 77]. Ryzyko występowania **zaburzeń erekcji jest o 46% wyższe** u pacjentów z chorobą otyłościową w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała, niezależnie od innych czynników ryzyka [78].

## INNE POWIKŁANIA

Nadmierne obciążenie układu mięśniowo-szkieletowego skutkuje zwiększonym mechanicznym zużyciem stawów (uszkodzenie chrząstki, mikrourazy), co z kolei sprzyja rozwojowi schorzeń, takich jak choroba zwyrodnieniowa stawów i kręgosłupa [7, 52]. Wyniki przeprowadzonych metaanaliz wskazują, że **ryzyko występowania choroby zwyrodnieniowej stawu kolanowego jest 2-krotnie wyższe u osób z nadwagą oraz 4,5-krotnie wyższe u chorych na otyłość** w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała. **Wzrost BMI o każde 5 kg/m<sup>2</sup> przyczynia się do zwiększenia ryzyka zwyrodnienia stawu kolanowego o 35% [79] i stawu biodrowego o 11% [80].**

Choroba otyłościowa zwiększa także ryzyko wystąpienia schorzeń ze strony układu moczowego, w tym m.in. przyczynia się do pogorszenia funkcjonowania nerek, rozwoju przewlekłej choroby nerek, kamicy nerkowej, zakażenia dróg moczowych, nietrzymania moczu, a także wpływa na zaburzenia równowagi elektrolitowej [7, 52]. Wyniki metaanaliz wskazują, że **ryzyko rozwoju przewlekłej niewydolności nerek jest o ponad 80% wyższe u chorych na otyłość** w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała [81]. U kobiet z otyłością I stopnia częstość nietrzymania moczu wzrasta o 60%, a przy otyłości II stopnia o 85% w porównaniu do rówieśniczek o prawidłowej masie ciała [82]. Z kolei ryzyko rozwoju kamicy nerkowej u osób chorujących na otyłość jest o **35% wyższe** niż u osób bez stwierdzonej choroby otyłościowej [83] i **zwiększa się o 21% przy wzroście BMI o każde 5 kg/m<sup>2</sup> oraz o 16% – na każde dodatkowe 10 cm obwodu w talii** [84].

Zestawienie przykładowych powikłań choroby otyłościowej oraz wskaźników ryzyka/szansy ich rozwoju przedstawiono w Tabeli 5 oraz Tabeli 6.

**Tabela 5.**  
**Zestawienie przykładowych powikłań choroby otyłościowej**

| Obszar                                           | Przykładowe powikłania choroby otyłościowej                                                                                                                                                                                                                                          |
|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Powikłania sercowo-naczyniowe</b>             | Nadciśnienie tętnicze, migotanie przedsionków, ostre zespoły wieńcowe, choroba wieńcowa, niewydolność serca, nagłe zgon sercowe                                                                                                                                                      |
| <b>Powikłania oddechowe</b>                      | Zatorowość płucna, obturacyjny bezdech senny, astma, POChP, tętnicze nadciśnienie płucne, zakażenia dróg oddechowych, zgon z powodu niewydolności oddechowej                                                                                                                         |
| <b>Powikłania metaboliczne</b>                   | Cukrzyca typu 2, niealkoholowa choroba tłuszczowa wątroby, aterogenna dyslipidemia, kamica żółciowa i jej powikłania,                                                                                                                                                                |
| <b>Powikłania układu narządu ruchu</b>           | Choroba zwyrodnieniowa stawów, schorzenia kręgosłupa (rwa kulszowa, dyskopatie), dna moczanowa                                                                                                                                                                                       |
| <b>Powikłania układu wydalania</b>               | Przewlekła choroba nerek, nietrzymanie moczu, choroby układu moczowego, kamica nerkowa                                                                                                                                                                                               |
| <b>Powikłania układu endokrynnego</b>            | Zespół policystycznych jajników, hipogonadyzm związany z otyłością                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Choroby nowotworowe</b>                       | Nowotwór endometrium, gruczolak przelyku, nowotwór żołądka, nowotwór nerki, szpiczak mnogi, oponiak, nowotwór trzustki, nowotwór jelita grubego, nowotwór pęcherzyka żółciowego, nowotwór piersi przed menopauzą, nowotwór piersi po menopauzie, nowotwór jajnika, nowotwór tarczycy |
| <b>Powikłania ze strony zdrowia psychicznego</b> | Depresja, lęki, zaburzona samoocena, zaburzenia odżywiania                                                                                                                                                                                                                           |

**Tabela 6.**  
**Zestawienie wskaźników ryzyka/szansy rozwoju poszczególnych powikłań choroby otyłościowej [85]**

| Powikłanie                             | Wzrost ryzyka/szansy powikłania                                                                                         |                                 |
|----------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                        | Choroba otyłościowa vs prawidłowa masa ciała                                                                            | Wzrost BMI o 5kg/m <sup>2</sup> |
| Nadciśnienie                           | Szansa: +324% dla otyłości 1. stopnia<br>Szansa: +400% dla otyłości 2. stopnia<br>Szansa: +650% dla otyłości 3. stopnia | x                               |
| Niewydolność serca                     | Ryzyko: +200%                                                                                                           | x                               |
| Migotanie przedsionków                 | Ryzyko: +50%                                                                                                            | x                               |
| Nagły zgon sercowo-naczyniowy          | Ryzyko: +4000%                                                                                                          | x                               |
| Choroba zakrzepowo-zatorowa            | Ryzyko: 200-300%                                                                                                        | x                               |
| Zdarzenia sercowo-naczyniowe           | Ryzyko: +15–22%                                                                                                         | Ryzyko: +42%                    |
| Astma                                  | Szansa: +90%                                                                                                            | x                               |
| POChP                                  | Szansa: +300-400%                                                                                                       | x                               |
| Nadciśnienie płucne                    | x                                                                                                                       | Ryzyko: +34%                    |
| Zatorowość płucna                      | Szansa: +200%                                                                                                           | x                               |
| Infekcje górnych dróg oddechowych      | Szansa: +150%                                                                                                           | x                               |
| Infekcje dolnych dróg oddechowych      | Szansa: +200%                                                                                                           | x                               |
| Niewydolność oddechowa                 | Szansa: +66%                                                                                                            | x                               |
| Zgon z powodu niewydolności oddechowej | x                                                                                                                       | 38% RR                          |
| Cukrzyca typu 2                        | Ryzyko: +450%                                                                                                           | x                               |
| NAFLD                                  | Ryzyko: +353% RR                                                                                                        | x                               |
| Dyslipidemia                           | Ryzyko: +200%                                                                                                           | X                               |
| Kamica żółciowa                        | x                                                                                                                       | Ryzyko: +63%                    |
| Ciężkie zapalenie trzustki             | Szansa: +260%                                                                                                           | x                               |
| Choroba zwyrodnieniowa kolana          | Ryzyko +455%                                                                                                            | Ryzyko: +35%                    |

| Powikłanie                      | Wzrost ryzyka/szansy powikłania                                                                                                                     |                                 |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------|
|                                 | Choroba otyłościowa vs prawidłowa masa ciała                                                                                                        | Wzrost BMI o 5kg/m <sup>2</sup> |
| Biodra                          | x                                                                                                                                                   | Ryzyko: +11%                    |
| Ból pleców                      | +50% OR                                                                                                                                             | x                               |
| Dna moczanowa                   | x                                                                                                                                                   | 55% RR                          |
| Choroba nerek                   | Ryzyko: +350% dla otyłości 1. stopnia<br>Ryzyko: +600% dla otyłości 2. stopnia<br>Ryzyko: +700% dla otyłości 3. stopnia                             | x                               |
| Przewlekła niewydolność nerek   | Ryzyko: +81%                                                                                                                                        | x                               |
| Nietrzymanie moczuZ             | Szansa: +60% u starszych kobiet z otyłością 1. stopnia<br>Szansa: +85% u starszych kobiet z otyłością 2. stopnia<br>Ryzyko: +95% u starszych kobiet | x                               |
| Zakażenia dróg moczowych        | Ryzyko: +45%                                                                                                                                        | x                               |
| Kamica nerkowa                  | Ryzyko: +35%                                                                                                                                        | Szansa: 16%                     |
| Zespół policystycznych jajników | Szansa: +99%                                                                                                                                        | x                               |
| Zaburzenia erekcji              | Szansa: +46%                                                                                                                                        | x                               |
| Zaburzenia spermatogenezy       | Szansa: +28%                                                                                                                                        | x                               |
| Niedoczynność tarczycy          | Ryzyko: +86%                                                                                                                                        | x                               |

## 2.5.2. Rokowanie

Otyłość to choroba przewlekła, cechująca się brakiem tendencji do samoistnej remisji oraz wysokim ryzykiem nawrotów. Rokowanie w przypadku choroby otyłościowej jest złożone i uzależnione od wielu czynników, w tym stopnia nasilenia otyłości, współistniejących schorzeń (np. nadciśnienia tętniczego, dyslipidemii), a także stylu życia pacjenta oraz podejmowanych interwencji terapeutycznych. Choroba otyłościowa, jak już opisywano powyżej, wiąże się ze zwiększonym ryzykiem występowania licznych powikłań zdrowotnych, które obejmują niemal wszystkie układy organizmu. Mogą one znacząco obniżać jakość życia i samopoczucie pacjentów, a także przyczyniać się do skrócenia długości życia [5].

### WPŁYW CHOROBY OTYŁOŚCIOWEJ NA JAKOŚĆ ŻYCIA I SAMOPOCZUCIE

Nadmierna masa ciała często staje się powodem stygmatyzacji społecznej oraz wpływa na obniżenie zdolności osoby chorej do prowadzenia aktywnego i satysfakcjonującego życia. W konsekwencji choroba otyłościowa może przyczyniać się do rozwoju szeregu zaburzeń neuropsychologicznych, w tym depresji, zaburzeń lękowych, zaburzeń snu czy odżywiania [7]. Potwierdzają to wyniki licznych doniesień naukowych, w tym np. wyniki fińskiego badania (*FinWeight study*), które wskazało, że osoby z nadmierną masą ciała ( $BMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$ ) charakteryzowały się istotnie niższą jakością życia ocenianą w skali ogólnej EUROHIS-QOL 8 w porównaniu z osobami z prawidłowym BMI. Ogólną jakość życia jako dobrą lub bardzo dobrą oceniło 67–69% osób chorujących na otyłość oraz 82% osób z prawidłowym BMI [86]. Wyniki badania przeprowadzonego wśród polskich pacjentów chorujących na

otyłość wskazują, że aż 81% z nich nie akceptuje swojej choroby i uważa, że wpływa ona negatywnie na ich zdrowie i samopoczucie [87].

Według dostępnych danych od 20% do 60% chorych na otyłość cierpi na choroby i zaburzenia psychiczne. Osoby z ekstremalną chorobą otyłościową są prawie 5-krotnie bardziej narażone na wystąpienie epizodu dużej depresji w ciągu roku w porównaniu z osobami o przeciętnej masie ciała. Związek między chorobą otyłościową a depresją wydaje się silniejszy w przypadku kobiet niż mężczyzn [88]. Wraz ze wzrostem BMI obserwowano wzrost odsetka kobiet z depresją o 14% dla stadium 1. choroby otyłościowej, o 29% w stadium 2. choroby otyłościowej oraz o 48% w stadium 3. choroby otyłościowej. W przypadku płci męskiej, jedynie stadium 3. choroby otyłościowej związane było ze wzrostem ryzyka depresji (o 29%) [89].

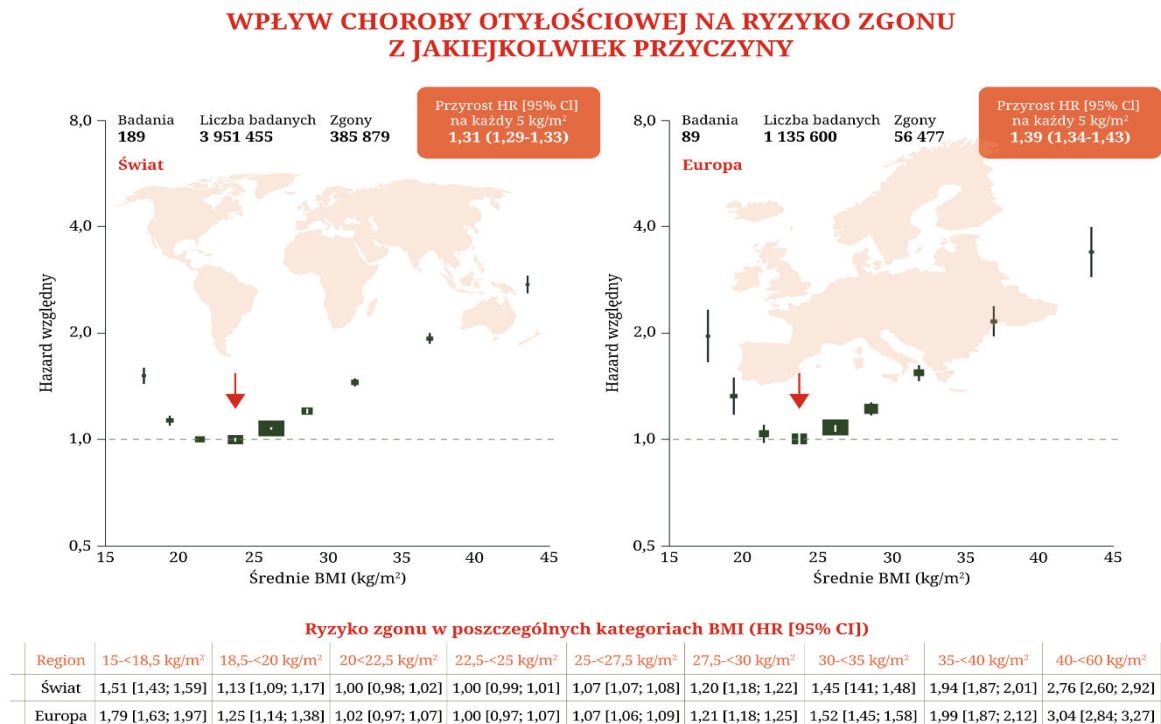
### WPŁYW CHOROBY OTYŁOŚCIOWEJ NA DŁUGOŚĆ ŻYCIA

Wpływ choroby otyłościowej na ryzyko zgonu w populacji ogólnej jest jednoznacznie niekorzystny. Pacjenci chorujący na otyłość są bardziej narażeni na wystąpienie nagłego zgonu sercowego, zgonu z powodu choroby wieńcowej lub udaru mózgu oraz zgonu z powodu powikłań ze strony układu oddechowego, a także zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [90, 91].

Wyniki metaanalizy przeprowadzonej w 2016 r. wskazują, że ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny rośnie wraz ze wzrostem BMI (Rysunek 12). U osób z chorobą otyłościową 1. i 2. stopnia jest ono odpowiednio o 17% i 49% wyższe w porównaniu z osobami o prawidłowej masie ciała, natomiast w przypadku osób z chorobą otyłościową 3. stopnia – ryzyko zgonu rośnie 2-krotnie. Przy uwzględnieniu dodatkowych czynników, w tym obecności chorób współistniejących i palenia tytoniu, zależność pomiędzy chorobą otyłościową a ryzykiem zgonu była jeszcze silniejsza. Jednocześnie wzrost BMI o każde 5 kg/m<sup>2</sup> zwiększa ryzyko zgonu o 31% w populacji światowej oraz 39% w populacji europejskiej [90].

Według danych IMHE GBD w 2019 r. choroba otyłościowa była **5. najczęstszym czynnikiem ryzyka** skrócenia długości życia na świecie, a liczbę zgonów, za które odpowiadała, oszacowano na ponad 5 mln [15].

**Rysunek 12.**  
**Wpływ choroby otyłościowej na ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [90]**



## 2.6. Obciążenie społeczno-ekonomiczne

Choroba otyłościowa stanowi globalne wyzwanie zdrowotne, nie tylko dla poszczególnych jednostek dotkniętych tą chorobą, ale również całych społeczeństw, z uwagi na znaczący wpływ ekonomiczny tej choroby na system opieki zdrowotnej, status materialny samych pacjentów oraz straty pracodawców [92].

Całkowite koszty choroby otyłościowej obejmują zarówno koszty bezpośrednie, związane z opieką zdrowotną i leczeniem, jak i koszty pośrednie, związane z utratą produktywności i wpływem na gospodarkę [93]. W 2019 r. wyniosły one 1,87 bln USD, co stanowiło 2,2% światowego PKB. Wysokość kosztów różniła się między poszczególnymi krajami i regionami WHO [94]. W państwach europejskich koszty związane z nadmierną masą ciała przekroczyły pół biliona USD, co stanowiło 2,2% PKB. Z kolei w Polsce szacowane całkowite koszty nadwagi i choroby otyłościowej w 2019 r. wyniosły 15,4 mld USD, co odpowiada około 2,6% PKB (Wykres 3) [94].

Długoterminowe prognozy wskazują na systematyczny wzrost kosztów związanych z nadwagą i chorobą otyłościową na świecie. Szacuje się, że do 2060 r. ulegną one 10-krotnemu zwiększeniu – do poziomu **18,9 bln USD**, co będzie stanowiło **3,3% światowego PKB** [95]. Z kolei prognozy dla Polski na kolejne dekady wskazują, że koszty te do 2060 r. mogą się zwiększyć nawet 6-krotnie, czyli do około **91,5 mld USD (4,9% PKB)** (Wykres 3) [94].

Wykres 3.  
Koszty choroby otyłościowej [94, 95]



### Koszty bezpośrednie

Szacowane całkowite koszty nadwagi i choroby otyłościowej w 2019 r. w Polsce wyniosły 15,41 mld USD, natomiast w 2020 r. były o ponad pół miliarda USD wyższe, osiągając kwotę blisko 16 mld USD. Według światowych szacunków, wysokość kosztów medycznych związanych nadmierną masą ciała w latach 2019–2020 r. w Polsce wynosił około 2,6 mld USD, co stanowiło około 17% kosztów całkowitych [94]. Według przewidywań NFZ, w 2025 r. wzrost rozpowszechnienia choroby otyłościowej spowoduje zwiększenie liczby pacjentów z jej powikłaniami, w tym przede wszystkim osób dotkniętych cukrzycą (+941,3 tys.), nadciśnieniem (+348,6 tys.) oraz zwyrodnieniem kolana (+146,1 tys.). W związku z powyższym przewiduje się wzrost kosztów opieki zdrowotnej odpowiednio o 735 mln zł. Prognozowany jest również znaczący wzrost kosztów związanych z bezdechem sennym, dyslipidemią i niealkoholowym stłuszczeniem wątroby. Łącznie oszacowany wzrost wydatków z powodu choroby otyłościowej będzie wynosił 821,1 mln zł (95% CI: 327,4–1038,15 mln zł) [37].

### Koszty pośrednie

Największy udział w całkowitych kosztach związanych z nadwagą i chorobą otyłościową mają koszty pośrednie, które stanowią aż **68% kosztów całkowitych** [94]. Według dostępnych danych w 2019 r. wyniosły one **1,3 bln USD** na świecie, z czego absencja chorobowa odpowiadała za 123,7 mld USD,

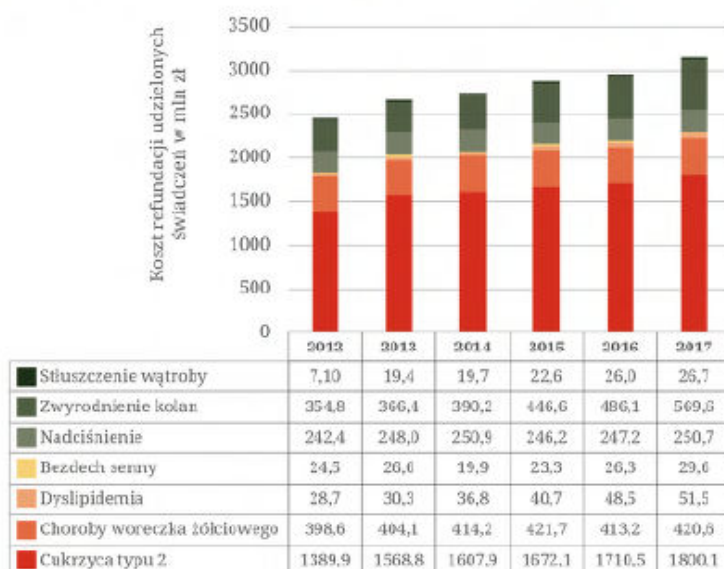
zmniejszona wydajność w pracy za 273,2 mld USD, natomiast pozostała kwota generowana była przez przedwczesne zgony [94].

Według światowych danych, w 2019 r. w Polsce koszty pośrednie związane z absencją chorobową, utratą produktywności i przedwczesnymi zgonami wynosiły **12,9 mld USD**. Do 2060 r. prognozowany jest 6,5-krotny wzrost kosztów pośrednich do kwoty 84,2 mld USD. Dane zgromadzone przez ZUS potwierdzają, że koszty związane z absencją chorobową wzrastają lawinowo z roku na rok. W ostatnich 10-latach liczba wystawionych zaświadczeń chorobowych wzrosła ponad 5-krotnie z 2,5 tys. w 2012 r. do 13,3 tys. w 2022 r. Łączna liczba dni absencji chorobowej z powodu choroby otyłościowej wynosiła w 2022 r. blisko 225 tys. [96]. Zgodnie z danymi Instytutu Zarządzania w Ochronie Zdrowia, w 2015 r. wydano 24,2 mln zł na świadczenia związane z niezdolnością do pracy z powodu otyłości (ICD-10: E66), z czego 78% (18,8 mln zł) stanowiły renty z tytułu niezdolności do pracy, a 16% (4,1 mln zł) – absencja chorobowa. Wydatki na renty socjalne i świadczenia rehabilitacyjne stanowiły odpowiednio 2,2% i 3,1%. Szacowane przez Instytut koszty utraconej produktywności w 2015 r. wynosiły natomiast 29,91 – 77,55 mln zł, natomiast w 2016 r. 33,90 – 85,14 mln zł w zależności od przyjętej metody oszacowań [97]. Autorzy przeprowadzonego w 2019 r. raportu NFZ sugerują, że całkowite koszty pośrednie choroby otyłościowej, uwzględniające również jej potencjalne powikłania są wielokrotnie wyższe niż raportowane dla rozpoznania ICD-10: E66 [37].

Kosztem generującym największe straty ekonomiczne są przedwczesne zgony. W Polsce **choroba otyłościowa jest 2., po paleniu tytoniu, czynnikiem ryzyka wpływającym na największą utratę lat życia** [98]. Tylko w 2019 r. koszty przedwczesnych zgonów z powodu nadmiernej masy ciała wynosiły **9,8 mld USD**, a szacuje się, że do 2060 r. wzrosną do poziomu **63,7 mld USD** [94]. Prognozuje się, że w 2040 r. wysoki indeks masy ciała będzie powodem przedwczesnej utraty **594,1 tys. lat życia** [98]. Dodatkowo, przewidywany czas życia przeciętnego Polaka w 2040 r. skróci się z powodu choroby otyłościowej o **3,9 roku** [92].

Rysunek 13.  
Koszty leczenia powikłań choroby otyłościowej w Polsce

### Koszty udzielonych świadczeń w latach 2012–2017

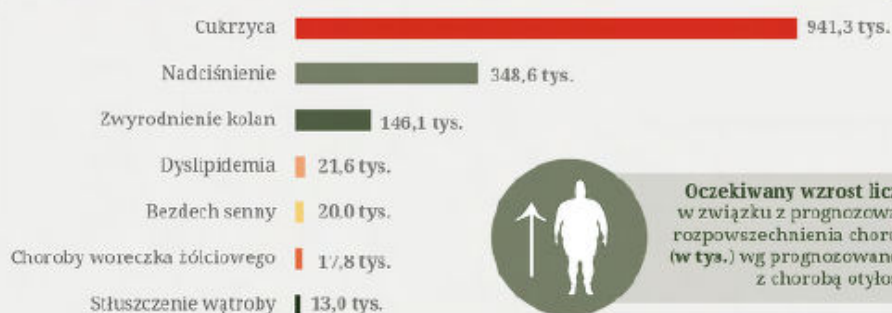


W koszty świadczeń związanych z cukrzycą wliczone zostały koszty refundacji recept leków przeciwcukrzycowych oraz hospitalizacje związane z amputacjami w wyniku powikłań cukrzycy.

Tylko w 2017 r. wydano  
**3,15 mld zł**  
na refundację świadczeń  
w schorzeniach związanych  
z chorobą otyłościową

Szacowany wzrost kosztów  
w 2025 r. w związku  
z powikłaniami choroby  
otyłościowej wynosi  
**821,1 mln zł**  
(95% CI:  
327,4 – 1038,15 mln zł)

### Przewidywane wzrosty kosztów na 2025 r.



Oczekiwany wzrost liczby pacjentów  
w związku z prognozowanym wzrostem  
rozpowszechnienia choroby otyłościowej  
(w tys.) wg prognozowanego odsetka osób  
z chorobą otyłościową



Oczekiwany wzrost kosztów świadczeń  
w związku z prognozowanym wzrostem  
rozpowszechnienia choroby otyłościowej  
(w mln zł) wg prognozowanego odsetka osób  
z chorobą otyłościową

## 2.7. Leczenie

### 2.7.1. Metody leczenia choroby otyłościowej

Leczenie choroby otyłościowej obejmuje postępowanie niefarmakologiczne (np. dieta i aktywność fizyczna), farmakoterapię oraz postępowanie zabiegowe.

#### 2.7.1.1. POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE

Postępowanie niefarmakologiczne obejmuje trzy kluczowe obszary: zmianę nawyków żywieniowych, aktywność fizyczną oraz opiekę psychologiczną.

##### **Deficyt kaloryczny**

Podstawą leczenia żywieniowego choroby otyłościowej jest ograniczenie kaloryczności diety tj. zmniejszenie dziennego spożycia energii o 500–600 kcal w stosunku do indywidualnego zapotrzebowania. Niezależnie od wybranego schematu żywienia szacuje się, że dla większości pacjentów optymalna jest utrata od 5 do 10% początkowej masy ciała w ciągu pierwszych 3 do 6 miesięcy. Terapia żywieniowa powinna być prowadzona pod okiem specjalisty, w tym w szczególności dietetyka lub edukatora żywieniowego, który opracowuje zindywidualizowany plan dietetyczny i monitoruje jego realizację [7, 52]. Nie zaleca się diet, które wprowadzają nadmierne ograniczenia kaloryczne lub są niezrównoważone pod względem składników odżywczych. Skuteczna terapia choroby otyłościowej powinna łączyć zrównoważoną dietę z innymi prozdrowotnymi modyfikacjami stylu życia, w tym przede wszystkim ze zwiększoną aktywnością fizyczną oraz wsparciem behawioralnym lub psychologicznym. W uzasadnionych przypadkach należy również rozważyć wdrożenie leczenia farmakologicznego lub operacyjnego. [7, 52].

##### **Aktywność fizyczna**

Wszystkim osobom z nadwagą lub chorobą otyłościową zalecany jest regularny wysiłek fizyczny. Zgodnie z zaleceniami WHO, pożądane jest wykonywanie tygodniowo: 150–300 minut treningu aerobowego o umiarkowanej intensywności lub 75–150 minut wysiłku wytrzymałościowego o dużej intensywności. Zalecenia dotyczące podejmowanej aktywności fizycznej powinny być zindywidualizowane, przy czym u pacjentów niepodejmujących wcześniej wysiłku fizycznego, należy rozpoczynać od ćwiczeń o lekkim natężeniu, a następnie stopniowo zwiększać ich częstotliwość, intensywność oraz czas trwania, jeżeli pozwala na to stan i możliwości pacjenta. W przypadku osób z BMI >35 kg/m<sup>2</sup> preferowane są formy aktywności nieobciążające układu mięśniowo-szkieletowego, w tym ćwiczenia w wodzie, jazda na rowerze stacjonarnym oraz odpowiednio dobrane ćwiczenia gimnastyczne [7, 52].

## **Opieka psychologiczna i behawioralna**

Wszyscy pacjenci z chorobą otyłościową powinni mieć dostęp do opieki psychologicznej w postaci psychoedukacji (tj. wyjaśnianiu związków przyczynowo-skutkowych między czynnikami psychospołecznymi a zdrowiem fizycznym), interwencji behawioralnych (tj. zalecania konkretnych aktywności modyfikujących codzienne zachowanie chorego) oraz wsparcia społecznego (w postaci życzliwości i troski o stan chorego, wzmacniania poczucia własnej wartości oraz doceniania wysiłków i postępów chorego w procesie terapeutycznym) [5].

### **2.7.1.2. FARMAKOTERAPIA**

W przypadku braku oczekiwanych efektów postępowania nefarmakologicznego u pacjentów z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> lub BMI 27-29,9 kg/m<sup>2</sup> i co najmniej jedną chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała (tj. zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, obturacyjnym bezdechem sennym, nadciśnieniem tętniczym lub dyslipidemią) zalecane jest wprowadzane leczenie farmakologiczne. Leczenie to należy prowadzić w skojarzeniu z kontynuacją postępowania nefarmakologicznego. Skuteczność farmakoterapii ocenia się po 3 mies. od rozpoczęcia leczenia dawką terapeutyczną, a jej potwierdzeniem jest redukcja masy ciała o co najmniej 5% [7, 52].

Obecnie do leczenia choroby otyłościowej w Polsce zarejestrowanych jest 5 rodzajów produktów leczniczych – **orlistat**, preparat złożony **naltrekson+bupropion**, leki z grupy **analogów glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1)**, tj. liraglutyd i semaglutyd oraz lek z grupy podwójnych agonistów receptora GLP-1 i GIP, tj. **tirzepatyd (wnioskowana interwencja)** [5, 7].

#### **Orlistat**

Orlistat przyjmowany jest doustnie w okolicach posiłku, a jego działanie polega na hamowaniu hydrolizy triglicerydów do wolnych kwasów tłuszczowych i monoglicerydów, co zmniejsza wchłanianie tłuszczu z przewodu pokarmowego [99], jednak bez wpływu na procesy regulacji głodu i uczucia sytości. Obecnie orlistat uznaje się za lek 3. wyboru, po analogach GLP-1 i naltreksonie z bupropionem [5, 7, 99].

#### **Naltrekson+bupropion**

Z kolei preparat złożony naltrekson (antagonista receptorów opioidowych) z bupropionem (selektywny inhibitor zwrotnego wychwytu dopaminy i noradrenaliny), również podawany doustnie, wykazuje synergistyczny efekt anoreksygeny, oddziałując na jądro łukowate podwzgórza oraz mezo limbiczny dopaminergiczny układ nagrody [100], dlatego ordynowany jest pacjentom z silną, nieodpartą potrzebą podjadania (*craving*), depresją i/lub uzależnieniem od palenia tytoniu [5, 7].

#### **Analogi GLP-1**

Analogi GLP-1, to analogi ludzkiego hormonu wydzielanego przez komórki dystalnej części okrężnicy w odpowiedzi na przyjęcie pokarmu. Jest to jeden z dwóch hormonów inkretynowych i wraz z białkiem

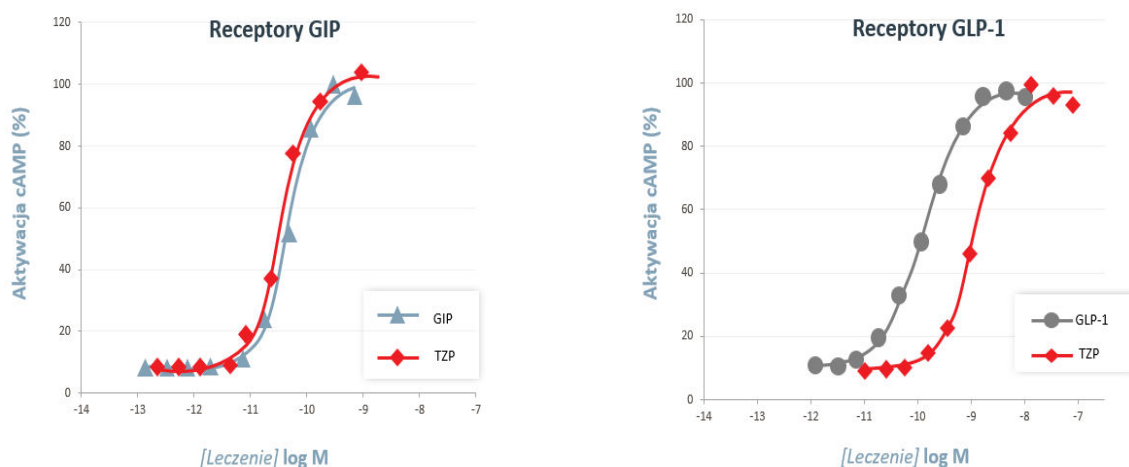
GIP tworzy tzw. układ inkretynowy. Zarówno natywne, fizjologiczne białko GLP-1, jak i jego analogi działają wielonarządowo: stymulują wydzielanie insuliny i hamują wytwarzanie glukagonu (zależnie od poziomu glikemii), a także spowalniają opróżnianie żołądka oraz wzmacniają uczucie poposiłkowej sytości, co ogranicza potrzebę jedzenia. Różnica pomiędzy fizjologicznym białkiem GLP-1 a jego syntetycznymi odpowiednikami dotyczy głównie czasu działania. Okres półtrwania fizjologicznego GLP-1 wynosi zaledwie 2 minuty, natomiast jego analogów, dzięki kilku modyfikacjom cząsteczki – od 13 godz. (liraglutyd) do około tygodnia (semaglutyd) [5, 7]. Leki z tej grupy podawane są w większości przypadków w postaci iniekcji (w zależności od preparatu codziennie lub raz w tygodniu). Obecność receptorów dla białka GLP-1 potwierdzono w wielu różnych typach komórek, w tym m.in. w układzie pokarmowym, sercu, naczyniach krwionośnych, tkance tłuszczowej i mięśniowej. Analogi GLP-1 preferowane są obecnie u pacjentów z chorobą otyłościową i współistniejącą cukrzycą typu 2 lub stanem przedcukrzycowym, nadciśnieniem tętniczym, obturacyjnym bezdechem sennym, chorobą tłuszczową wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną (MASLD) i/lub zespołem policystycznych jajników [5, 7].

### **Analogi GLP-1/GIP**

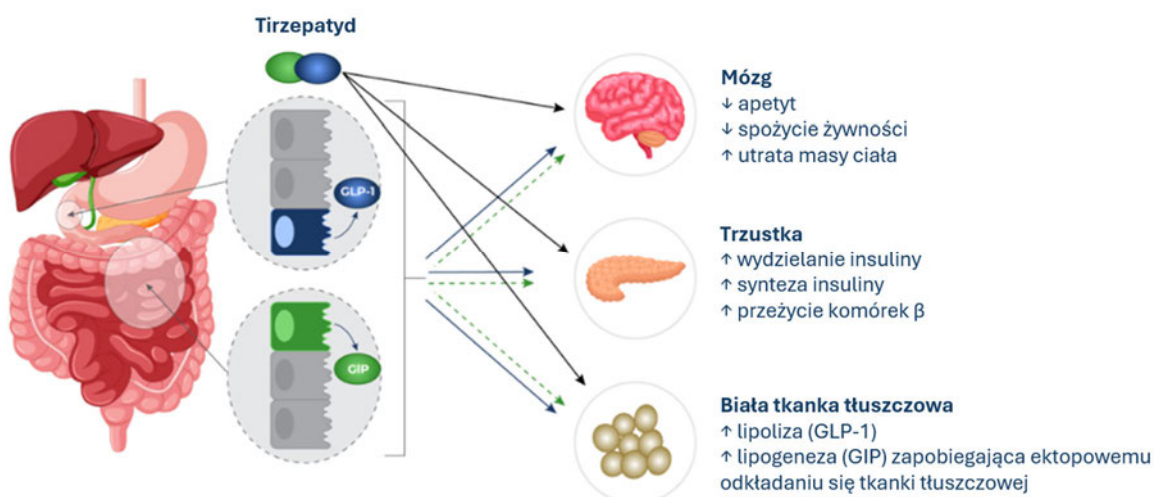
**Tirzepatyd jest innowacyjnym lekiem, który łączy mechanizm działania analogu GLP-1 z dodatkowym wpływem na tkankę tłuszczową poprzez stymulację receptorów GIP (pierwszy agonista receptorów GLP-1/GIP).** W badaniach przedklinicznych wykazano, że siła działania tirzepatydu na receptory GIP jest podobna do siły działania natywnego GIP, z kolei jego siła działania na receptory GLP-1 jest słabsza niż natywnego GLP-1 (Rysunek 14) [10, 101].

Oba typy receptorów wykazują ekspresję w obszarach mózgu odpowiedzialnych za regulację łaknienia, co prowadzi do zmniejszenia poboru energii, osłabienia łaknienia, zwiększenia uczucia sytości oraz redukcji uczucia głodu. Dodatkowym mechanizmem wspierającym utratę masy ciała jest zwiększone wydatkowanie energii, a sama redukcja masy ciała wynika głównie ze spadku ilości tkanki tłuszczowej, przy minimalnej utracie tkanki beztłuszczowej. Leczenie tirzepatydem przynosi również liczne korzyści metaboliczne, takie jak poprawa gospodarki węglowodanowej, poprawa profilu lipidowego, obniżenie ciśnienia tętniczego oraz zwiększenie wrażliwości na insulinę (Rysunek 15). Dzięki okresowi półtrwania wynoszącemu około 5 dni, tirzepatyd może być podawany raz w tygodniu, co ułatwia jego stosowanie i poprawia komfort leczenia. Co istotne jego stężenie w osoczu pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby nie różni się od stężeń u osób zdrowych [10, 102].

**Rysunek 14.**  
Siła działania i powinowactwo tirzepatytu do receptorów GIP i GLP-1 [101]



**Rysunek 15.**  
Mechanizm działania tirzepatytu [102]



Mechanizm i lokalizację oddziaływania poszczególnych opcji farmakoterapeutycznych opisano w Aneksie (Tabela 14).

### 2.7.1.3. POSTĘPOWANIE ZABIEGOWE

Chirurgiczne leczenie choroby otyłościowej jest wskazane na ogół w najbardziej zaawansowanych stadiach choroby oraz przypadkach, gdy dotychczasowe leczenie zachowawcze okazało się nieskuteczne bądź nietrwale. Najnowsze zalecenia PTLO, w ślad za zaleceniami *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS)* oraz *Federation of National Bariatric and Metabolic Surgery Societies (IFSO)*, zalecają stosowanie tego postępowania u chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> bez chorób współtowarzyszących oraz BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> z cukrzycą typu 2, a także u chorych z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, gdy

leczenie zachowawcze choroby otyłościowej i chorób jej towarzyszących nie przyniosło oczekiwanych rezultatów. Ponadto istnieje możliwość rozważenia zastosowania operacji bariatrycznej jako opcji pomostowej, gdy wymagana jest redukcja masy ciała w przypadku innego planowanego zabiegu chirurgicznego. Co istotne **leczenia chirurgicznego nie należy traktować jako alternatywy dla farmakoterapii, gdyż są to dla siebie metody komplementarne. W praktyce klinicznej farmakoterapia może być stosowana zarówno przed zabiegiem, jak również po zabiegu w celu utrzymania zredukowanej masy ciała** [103].

Obecnie najczęściej stosowanymi metodami chirurgicznymi są:

- **rękawowa resekcja żołądka** (ok. 70–80% operacji w Polsce), polegająca na usunięciu ok. 80% objętości żołądka, co prowadzi do zmniejszenia wydzielania greliny, a w konsekwencji do redukcji masy ciała,
- **wyłączenie żołądkowe z zespoleniem pętlowym lub Roux-Y** (ok. 20–30% operacji w Polsce), w ramach której dokonuje się podziału żołądka, po czym górną część żołądka zespala się z dalszą częścią jelita cienkiego [7].

Chirurgia bariatryczna uważana jest obecnie za najskuteczniejszą metodę leczenia choroby otyłościowej, która pozwala uzyskać redukcję masy ciała w zakresie 20–40% [104]. Najwyższa skuteczność odnotowywana jest w przypadku wyłączenia żołądkowego z zespoleniem Roux-Y lub pętlowym, które to metody pozwalają na redukcję nadmiernej masy ciała nawet o 60–80% [105]. Tym niemniej optymalne i bezpieczne przeprowadzenie zabiegu wymaga starannej kwalifikacji oraz odpowiedniego przygotowania do zabiegu przez wielodyscyplinarny zespół, obejmujący specjalistów z różnych dziedzin medycyny, a także dietetyków, fizjoterapeutów i psychologów. Konieczne jest wykonanie szeregu badań laboratoryjnych i obrazowych, ocena ryzyka sercowo-naczyniowego oraz ryzyka bezdechu sennego, a także przeprowadzenie porad dietetycznych i konsultacji specjalistycznych. Ważnym elementem, warunkującym odległe korzyści i bezpieczeństwo zabiegu, jest odpowiednia edukacja pacjenta oraz wstępna redukcja masy ciała, która pozwala na zmniejszenia ryzyka wystąpienia powikłań operacyjnych. Z uwagi na stopień skomplikowania, proces przygotowania pacjenta do zabiegu może zajmować nawet 12 miesięcy i angażuje szereg zasobów w ochronie zdrowia [8, 106].

Zabiegi bariatryczne uważane są za procedury stosunkowo bezpieczne, śmiertelność okołoperacyjna szacowana jest na ok. 0,03-0,2%. Tym niemniej u części pacjentów mogą pojawić się komplikacje. Do wczesnych powikłań zabiegu (do 30 dni) wymienia się krwawienia do jamy otrzewnej lub przewodu pokarmowego, nieszczelność przewodu pokarmowego w linii zespolenia, niedrożność przewodu pokarmowego, zakażenia oraz powikłania zakrzepowo-zatorowe. Wśród powikłań odległych wymienia się niedobory żywieniowe i niedokrwistość, przepukliny pooperacyjne i kamicę żółciową, a także chorobę refluksową (po laparoskopowej rękawkowej resekcji żołądka) oraz zespół poposiłkowy (po gastryczny bypass metodą Roux-en-Y) [8, 106].

Przeciwwskazaniem do leczenia chirurgicznego są nieuleczalne choroby prowadzące do wyniszczenia lub zagrażające życiu w krótkim czasie, choroby endokrynologiczne będące podłożem choroby

otyłościowej, ciężkie zaburzenia krzepnięcia, niekontrolowane choroby psychiczne, uzależnienie od alkoholu lub narkotyków, ciąża lub okres 12 mies. przed planowaną ciążą, karmienie piersią oraz brak współpracy ze strony chorego [7].

## 2.7.2. Ocena skuteczności i bezpieczeństwa

### CELE TERAPEUTYCZNE I OCENIANE PUNKTY KOŃCOWE

Głównym celem leczenia osób z chorobą otyłościową nie jest jedynie redukcja masy ciała ani osiągnięcie określonego wskaźnika BMI, lecz przede wszystkim ochrona przed rozwojem chorób związanych z nadmiarem tkanki tłuszczowej. W przypadku, gdy takie choroby już występują, należy dążyć do złagodzenia ich objawów, poprawy stanu klinicznego, a jeśli możliwe to również do uzyskania remisji [5]. Zatem cel kliniczny leczenia chorych na otyłość, opisany procentowym spadkiem wyjściowej masy ciała, powinien prowadzić do osiągnięcia – celu terapeutycznego, jakim jest zapobieganie i leczenie powikłań choroby otyłościowej (Rysunek 16) [5]. Co istotne, wg najnowszych wytycznych PTLO krótkotrwała farmakoterapia otyłości (<6 miesięcy) nie przynosi trwałych korzyści i nie jest zalecana. Optymalny czas leczenia to  $\geq 12$  miesięcy, dostosowany do potrzeb pacjenta i celów terapii. U części pacjentów konieczna jest przewlekła terapia, kontynuowana tak długo, jak jest skuteczna i dobrze tolerowana. Otyłość to choroba przewlekła z tendencją do nawrotów, dlatego zbyt wczesne przerwanie leczenia utrudnia utrzymanie efektów, zwłaszcza u osób z długim wywiadem chorobowym [8].

Według wytycznych Europejskiej Agencji Leków (EMA, *European Medicines Agency*) dotyczących oceny klinicznej leków stosowanych w kontroli masy ciała, głównym celem badań klinicznych powinno być osiągnięcie redukcji masy ciała o  $\geq 5\%$  względem wartości wyjściowych po 12 mies. leczenia, skorygowanej o efekt placebo [107]. Ponadto, pacjenci reagujący na leczenie powinni zostać sklasyfikowani jako pacjenci z co najmniej 5% i 10% redukcją masy ciała na koniec 12-mies. okresu obserwacji, przy czym ci którzy wycofali się z badania przed 12 mies., powinni zostać uznani za niereagujących na leczenie [107].

Jako drugorzędowe punkty końcowe należy uwzględniać m.in. pomiary centralnej otyłości (np. obwód talii, stosunek obwodu talii do bioder) przy użyciu akceptowalnych i sprawdzonych metod (tj. obrazowanie metodą rezonansu magnetycznego, tomografia komputerowa), aby wykazać, że utrata masy ciała wiąże się z odpowiednią utratą tkanki tłuszczowej, a nie mięśni czy wody [107]. Oprócz powyższego, należy zbadać wpływ leczenia na parametry związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym (np. poziom glukozy we krwi, ciśnienie krwi, tętno, poziom lipidów) oraz wpływ na ryzyko rozwoju cukrzycy typu 2 [107]. Oczekuje się, że analizowana interwencja będzie miała neutralny lub korzystny wpływ na parametry związane z ryzykiem sercowo-naczyniowym [107].

Wpływ redukcji masy ciała na choroby współistniejące, takie jak bezdech senny, ból stawów, nietrzymanie moczu, upośledzona płodność, depresja, lęk i ograniczenia funkcjonalne może zostać

oceniony w ramach drugorzędowych punktów końcowych odnoszących się do skuteczności. Badanie jakości życia należy przeprowadzić z wykorzystaniem zwalidowanych narzędzi. Ponadto jeśli jest to uzasadnione do oceny wszelkich korzystnych efektów badanego leku na analizowane choroby współistniejące można wykorzystać inne powszechnie stosowane punkty końcowe [107].

Zgodnie z wytycznymi EMA w ramach oceny bezpieczeństwa, należy uwzględnić szerokie spektrum potencjalnych zdarzeń niepożądanych, w szczególności tych, które są charakterystyczne dla badanej klasy produktów leczniczych [107].

## **ZWIĄZEK ZASTĘPCZYCH PUNKTÓW KOŃCOWYCH Z ISTOTNYMI KLINICZNIE PUNKTAMI KOŃCOWYMI**

### ***Masa ciała***

Najczęściej ocenianym punktem końcowym w badaniach dotyczących leczenia choroby otyłościowej jest redukcja masy ciała. Choć jest to punkt końcowy o charakterze zastępczym (surogat), liczne badania potwierdzają zależność pomiędzy utratą masy ciała o  $\geq 5\%$  a klinicznie istotnymi zdarzeniami oraz poprawą jakości życia pacjentów. Z tego względu  $\geq 5\%$  redukcja masy ciała względem wartości wyjściowych uznawana jest zmianę o istotnym klinicznie znaczeniu [108, 109].

W przeglądzie Horn et al. z 2022 r. wykazano, że  $\geq 5\%$  redukcja masy ciała względem wartości wyjściowych przyczynia się m.in. do:

- redukcji nadciśnienia tętniczego,
- obniżenia cholesterolu i poprawy profilu lipidowego,
- redukcji ryzyka cukrzycy typu 2 u chorych z otyłością i zaburzoną tolerancją glukozy oraz ogólnej poprawy glikemii,
- zmniejszenia ryzyka zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawału mięśnia sercowego niezakończonych zgonem i udaru mózgu u chorych z otyłością, cukrzycą typu 2 i sercowo-naczyniowymi czynnikami ryzyka,
- zmniejszenia bólu, poprawy mobilności u chorych z otyłością i chorobą zwyrodnieniową kolan,
- poprawy parametrów u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym [108].

### ***Ciśnienie tętnicze krwi***

Istnieją liczne dowody naukowe potwierdzające, że redukcja ciśnienia tętniczego krwi przyczynia się do poprawy rokowania. W metaanalizie obejmującej 108 badań klinicznych (958 tys. pacjentów) oceniano zależność pomiędzy redukcją ciśnienia tętniczego krwi a redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego. Na podstawie badań klinicznych oceniających skuteczność leczenia nadciśnienia wykazano, że redukcja ciśnienia tętniczego skurczowego o 10 mmHg lub rozkurczowego o 5 mmHg przyczynia się do redukcji ryzyka wystąpienia chorób sercowo-naczyniowych (CHD) o 22% oraz udaru mózgu o 41%. Z kolei w badaniach kohortowych redukcja wynosiła 25% oraz 36% odpowiednio dla

CHD i udaru mózgu. Co więcej, redukcja ryzyka ocenianych powikłań dotyczyła zarówno pacjentów z oraz bez CHD, i była też niezależna od wartości ciśnienia tętniczego przed leczeniem [110].

### **Profil lipidowy**

Zależność pomiędzy redukcją poziomu cholesterolu LDL a redukcją ryzyka sercowo-naczyniowego została wielokrotnie potwierdzona. W metaanalizie obejmującej 49 badań klinicznych (312,2 tys. pacjentów) stwierdzono, że spadek poziomu cholesterolu LDL o 1 mmol/l przekłada się na redukcję ryzyka poważnego incydentu sercowo-naczyniowego o 23%, a uzyskany efekt był niezależny od rodzaju stosowanego leczenia [111]. W innej metaanalizie obejmującej ponad 90 tys. pacjentów (14 badań) wykazano, że spadek poziomu cholesterolu LDL o 1 mmol/l związany był z redukcją śmiertelności ogólnej o 12% oraz śmiertelności sercowo-naczyniowej o 19% [112]. Ponadto, w przeglądzie systematycznym z 2018 roku wykazano, że intensywna terapia obniżająca poziom cholesterolu LDL w porównaniu z leczeniem mniej intensywnym, przekłada się na większą redukcję śmiertelności ogólnej i sercowo-naczyniowej [113]. Istnieją również doniesienia, że redukcja poziomu trójglicerydów może być niezależnym czynnikiem wpływającym na redukcję zdarzeń sercowo-naczyniowych (o 16% przy spadku TG o 1 mmol/l), choć jej wpływ wydaje się być mniejszy niż redukcja poziomu cholesterolu LDL (o 20% przy spadku LDL o 1 mmol/l) [114].

### 3. Wytyczne praktyki klinicznej

W wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej oraz stron towarzystw i organizacji zajmujących się opracowaniem zaleceń dotyczących leczenia choroby otyłościowej zidentyfikowano łącznie 11 dokumentów opublikowanych w latach 2019-2026 (Tabela 7).

W związku z zakresem raportu HTA w niniejszym rozdziale skupiono się na zaleceniach dotyczących farmakoterapii w leczeniu choroby otyłościowej.

Tabela 7.  
Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczących leczenia choroby otyłościowej

| Towarzystwo                                                    | Region           | Analizowany obszar                                       | Ostatnia aktualizacja | Ref.       |
|----------------------------------------------------------------|------------------|----------------------------------------------------------|-----------------------|------------|
| PTLO<br>(Polskie Towarzystwo<br>Leczenia Otyłości)             | Polska           | Zalecenia postępowania diagnostyczno-<br>terapeutycznego | 2024                  | [8]        |
| NICE<br>(National Institute for Health and<br>Care Excellence) | UK               | Zalecenia postępowania diagnostyczno-<br>terapeutycznego | 2026                  | [115–119]  |
| UpToDate                                                       | USA <sup>a</sup> | Zalecenia postępowania diagnostyczno-<br>terapeutycznego | 2026                  | [120, 121] |
| SKGE<br>(Stanowisko Kanadyjskiej Grupy<br>Ekspertów)           | Kanada           | Zalecenia postępowania diagnostyczno-<br>terapeutycznego | 2025                  | [122, 123] |
| SEGE<br>(Stanowisko Europejskiej Grupy<br>Ekspertów)           | Europa           | Zalecenia postępowania diagnostyczno-<br>terapeutycznego | 2019                  | [124]      |

a) W zestawieniu pominięto wytyczne *American Gastroenterological Association* z 2022 r. [125], ponieważ podczas przeglądu wytycznych klinicznych zidentyfikowano bardziej aktualne rekomendacje dla USA, czyli UpToDate 2024. Nowe wytyczne zawierały zasadniczo podobne zalecenia dotyczące farmakoterapii, ale uwzględniały również nowo zarejestrowane leki, w tym tirzepatyd, który jest wnioskowaną interwencją. Dzięki temu przedstawiono pełniejszy obraz aktualnych zaleceń w zakresie postępowania farmakologicznego u chorych na otyłość.

#### CELE LECZENIA CHOROBY OTYŁOŚCIOWEJ

Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej (PTLO, SEGE, UpToDate) najważniejszym celem leczenia choroby otyłościowej jest ochrona przed rozwojem powikłań. Zmniejszenie i utrzymanie zredukowanej masy ciała przyczynia się bezpośrednio do osiągania przez pacjentów wielu korzyści zdrowotnych oraz poprawy jakości życia, co w konsekwencji wpływa pozytywnie na odległe rokowanie pacjentów, wydłużając czas przeżycia bez niepełnosprawności. W ramach kompleksowej terapii otyłości należy dążyć do osiągnięcia realistycznych i istotnych dla pacjenta celów. Wyróżnia się dwa rodzaje celów leczenia choroby otyłościowej (PTLO, SEGE). Pierwszy z nich to **cel kliniczny**, definiowany jako procentowy spadek wyjściowej masy ciała, który powinien prowadzić do uzyskania **celu terapeutycznego**, tj. oczekiwanej poprawy stanu zdrowia w zakresie zapobiegania lub zmniejszenia występowania powikłań.

Zrealizowanie klinicznego celu leczenia choroby otyłościowej jest niezbędne do osiągnięcia określonego celu terapeutycznego (Rysunek 16).

**Rysunek 16.**  
**Przykładowe cele choroby otyłościowej wg PTLO [8]**

### Cele terapii choroby otyłościowej

|  Powikłanie otyłości |  Cel kliniczny<br>[spadek masy ciała] |  Cel terapeutyczny<br>[poprawa stanu zdrowia]                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Stan przedcukrzycowy                                                                                  | ≥10%                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zapobieganie rozwojowi cukrzycy typu 2</li> </ul>                                                                                                                                                    |
| Cukrzyca typu 2                                                                                       | ≥5-15%                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie odsetka HbA1c</li> <li>Redukcja liczby i/lub dawek leków zmniejszających stężenie glukozy</li> <li>Remisja cukrzycy</li> </ul>                                                          |
| Dyslipidemia aterogenna                                                                               | ≥5-15%                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie stężenia TG i nie-HDL-C oraz zwiększenie stężenia HDL-C</li> </ul>                                                                                                                      |
| Nadciśnienie tętnicze                                                                                 | ≥5-15%                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Obniżenie ciśnienia skurczowego i rozkurczowego</li> <li>Zmniejszenie liczby i/lub dawek leków hipotensyjnych</li> </ul>                                                                             |
| Stłuszczeniowa choroba wątroby związana z dysfunkcją metaboliczną                                     | ≥5%                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie nasilenia stłuszczenia</li> </ul>                                                                                                                                                       |
| Stłuszczeniowe zapalenie wątroby związane z zaburzeniami metabolicznymi                               | ≥10-40%                                                                                                                | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie nasilenia zapalenia i zahamowanie włóknienia</li> </ul>                                                                                                                                 |
| Zespół policystycznych jajników                                                                       | ≥5-15%                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przywrócenie owulacji</li> <li>Regulacja cyklu miesięczkowego</li> <li>Zmniejszenie hirsutyzmu</li> <li>Poprawa wrażliwości na insulinę</li> <li>Zmniejszenie stężenia androgenów we krwi</li> </ul> |
| Niepłodność u kobiet                                                                                  | ≥10%                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Poprawa owulacji</li> <li>Zwiększenie szansy na ciążę</li> </ul>                                                                                                                                     |
| Hipogonadyzm męski                                                                                    | ≥5-10%                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększenie stężenia testosteronu we krwi</li> </ul>                                                                                                                                                 |
| Obturacyjny bezdech senny                                                                             | ≥7-11%                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Obniżenie wskaźnika bezdech–niedotlenienie</li> </ul>                                                                                                                                                |
| Astma/nadreaktywność oskrzeli                                                                         | ≥7-8%                                                                                                                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zwiększenie natężonej objętości wydechowej pierwszosekundowej</li> </ul>                                                                                                                             |
| Wysiłkowe nietrzymanie moczu                                                                          | ≥5-10%                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenie częstości nietrzymania moczu</li> </ul>                                                                                                                                                 |
| Choroba refluksowa przełyku                                                                           | ≥10%                                                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"> <li>Zmniejszenia nasilenia objawów</li> </ul>                                                                                                                                                            |

### LECZENIE CHOROBY OTYŁOŚCIOWEJ – OGÓLNE ZASADY

Zapisy wytycznych praktyki klinicznej wskazują, że przy wyborze terapii należy wziąć pod uwagę przyczyny rozwoju choroby otyłościowej, stopień jej zaawansowania, choroby współistniejące oraz stopień zaangażowania chorego w proces leczenia (PTLO, NICE, UpToDate, SKGE, SEGE). Obecnie, w zależności od ryzyka wystąpienia powikłań oraz określonego celu terapeutycznego, wśród dostępnych opcji terapeutycznych znajdują się trzy rodzaje terapii: postępowanie nefarmakologiczne, farmakoterapia oraz postępowanie zabiegowe (zabiegi bariatryczne).

Podstawowym, pierwszym krokiem w leczeniu choroby otyłościowej jest wprowadzenie tzw. diety niskokalorycznej, polegającej na zmniejszeniu dziennego spożycia energii o 500-600 kcal w stosunku do zapotrzebowania, a istotnym elementem wspomagającym jest wzmożona aktywność fizyczna. PTLO za WHO zaleca podejmowanie  $\geq 30$ -60 min. dziennie aktywności fizycznej o charakterze wytrzymałościowym o umiarkowanej intensywności co najmniej 5 razy w tygodniu lub równie często 15-30 minut wysiłku o dużej intensywności. Taki wysiłek zaleca się uzupełnić treningiem siłowym co najmniej 2 razy w tyg. Równie ważnym elementem uzupełniającym jest pomoc psychologiczna.

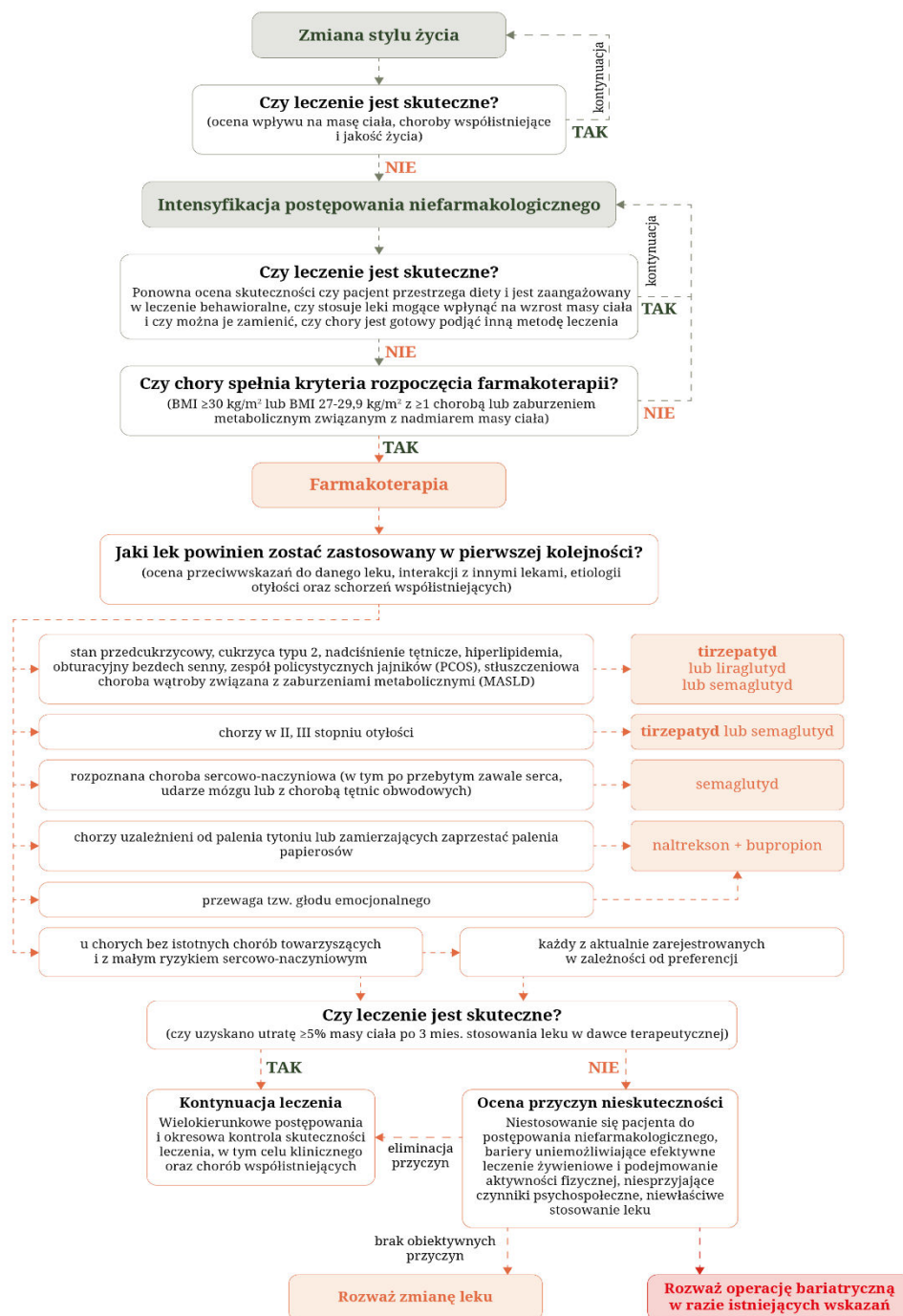
Drugim etapem w leczeniu choroby otyłościowej jest leczenie farmakologiczne (szczegóły opisano poniżej), które znajduje zastosowanie, w przypadku gdy za pomocą modyfikacji stylu życia nie uzyskano zadawalających efektów (Rysunek 17).

Chirurgiczne leczenie choroby otyłościowej zalecane jest w najbardziej zaawansowanych stadiach choroby oraz przypadkach, gdy dotychczasowe leczenie zachowawcze okazało się nieskuteczne bądź nietrwałe. Poszczególne wytyczne praktyki klinicznej nieznacznie różnią się w zakresie szczegółowych kryteriów dotyczących wskazań do leczenia operacyjnego (chirurgia bariatryczna), co jest często związane z datą publikacji danego opracowania oraz lokalnymi uwarunkowaniami. Na ogół jako kandydaci do tego typu leczenia wymieniani są pacjenci, u których dotychczasowe leczenie nie przyniosło spodziewanych rezultatów i/lub BMI wynosi  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> i/lub BMI wynosi 30/35–40 kg/m<sup>2</sup>, a chirurgicznie indukowana redukcja masy ciała może przynieść potencjalną poprawę w zakresie schorzeń wywołanych chorobą otyłościową (np. cukrzyca typu 2). Według najnowszych wytycznych PTLO, które powołują się na wytyczne *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery (ASMBS)* oraz *Federation of National Bariatric and Metabolic Surgery Societies (IFSO)*, najważniejsze kryteria kwalifikacji do operacji bariatrycznej obejmują, m.in. chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (bez chorób współtowarzyszących), chorych BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz jednoczesną cukrzycą typu 2 (niezależnie od metody leczenia), a także z BMI 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, u których leczenie zachowawcze choroby otyłościowej i chorób jej towarzyszących nie przyniosło oczekiwanych efektów. Ponadto wg wytycznych PTLO istnieje możliwość zastosowania operacji bariatrycznej jako terapii pomostowej w sytuacjach, gdy konieczna jest redukcja masy ciała przed innym planowanym zabiegiem chirurgicznym.

Chirurgia bariatryczna jest najskuteczniejszą i najbardziej efektywną metodą leczenia zaawansowanej choroby otyłościowej w perspektywie średnio- i długoterminowej. Niemniej jednak jest to również najbardziej inwazyjna forma terapii choroby otyłościowej, co wymaga od pacjenta pozostania pod długotrwałą obserwacją po zabiegu. W związku z tym decyzja o operacji powinna zostać podjęta indywidualnie. U każdego chorego należy wziąć pod uwagę leczenie kompleksowe (PTLO, NICE, SEGE, SKGE), które będzie uwzględniać wykorzystanie każdej z możliwych metod leczenia choroby otyłościowej, w tym należy rozważyć farmakoterapię w okresie zarówno przed jak i też po operacji bariatrycznej dla uzyskania wstępnej redukcji masy ciała, jak również po operacji, w celu redukcji lub utrzymania zredukowanej masy ciała. Bowiem **zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej leczenia chirurgicznego nie należy traktować jako alternatywy dla farmakoterapii, gdyż są to dla siebie**

**metody uzupełniające się (komplementarne).** Opisane powyżej podejście przynosi optymalizację wyników leczenia u chorych w różnych stadiach choroby (PTLO).

**Rysunek 17.**  
**Algorytm postępowania terapeutycznego wg wytycznych PTLO [8]**



## FARMAKOTERAPIA CHOROBY OTYŁOŚCIOWEJ

Zgodnie z odnalezionymi wytycznymi praktyki klinicznej (PTLO, NICE, UpToDate, SKGE, SEGE) wskazaniem do wdrożenia postępowania farmakologicznego jest brak oczekiwanych efektów leczenia niefarmakologicznego u dorosłych pacjentów. Zaleca się zastosowanie postępowania farmakologicznego u chorych z **BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> lub u chorych z BMI 27-29,9 kg/m<sup>2</sup>** i co najmniej jedną chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała, tj. zaburzeniami gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub obturacyjny bezdech senny. **Leczenie farmakologiczne należy prowadzić w skojarzeniu z kontynuacją postępowania niefarmakologicznego** (PTLO, NICE, UpToDate, SKGE, SEGE), przez okres indywidualnie dostosowany do potrzeb pacjenta, celów leczenia oraz planowanego tempa redukcji masy ciała. Co więcej wg wytycznych PTLO optymalny czas trwania farmakoterapii nie powinien być krótszy niż 12 mies.

Zgodnie zaleceniami odnalezionych wytycznych praktyki klinicznej skuteczność farmakoterapii ocenia się po 3-6 mies. od rozpoczęcia leczenia dawką terapeutyczną, a jej potwierdzeniem jest redukcja masy ciała o co najmniej 5%. W przypadku nieskuteczności farmakoterapii należy przeanalizować potencjalne przyczyny, w szczególności brak stosowania się pacjenta do postępowania niefarmakologicznego oraz niewłaściwe stosowanie zaleconych produktów leczniczych (PTLO). W razie wykluczenia powyższych czynników dotychczasowy lek należy odstawić i rozważyć jego zamianę na inny. W wyjątkowych przypadkach można rozważyć kontynuowanie leczenia u pacjentów, u których nie uzyskano istotnego zmniejszenia masy ciała, tj.  $\geq 5\%$ , pod warunkiem potwierdzenia uzyskiwania przez nich innych korzyści terapeutycznych w zakresie wyrównania schorzeń współistniejących (PTLO). Nie jest zalecane dodawanie do aktualnie stosowanej farmakoterapii drugiego leku – brak jest bowiem dowodów naukowych potwierdzających takie postępowanie.

Odnalezione wytyczne praktyki klinicznej (PTLO, NICE, UpToDate, SKGE, SEGE) w ramach leczenia farmakologicznego rekomendują stosowanie przede wszystkim analogów GLP-1 tj. semaglutyd, liraglutyd oraz orforglipron (UpToDate), dodatkowo najnowsze wytyczne (PTLO, UpToDate, NICE, SKGE) zalecają stosowanie podwójnego analogu GLP-1/GIP, tj. tirzepatydu – który stanowi wnioskową interwencję. Według wytycznych analogi GLP-1 cechują się wysoką skutecznością kliniczną i akceptowalnym profilem bezpieczeństwa (PTLO, NICE, UpToDate, SKGE), niemniej najnowsze wytyczne (PTLO, UpToDate) wskazują, że tirzepatyd jest opcją terapeutyczną o największej sile działania, mierzoną redukcją wyjściowej masy ciała, spośród aktualnie dostępnych farmakoterapii. Zgodnie z wytycznymi analogi GLP-1 zalecane są wszystkim pacjentom z chorobą otyłościową i współistniejącymi powikłaniami, przede wszystkim cukrzycą typu 2, stanem przedcukrzycowym, nadciśnieniem tętniczym, obturacyjnym bezdechem sennym, chorobą tłuszczową wątroby związaną z dysfunkcją metaboliczną (MASLD) i/lub zespołem policystycznych jajników (PTLO, NICE, UpToDate, SKGE, SEGE), chorobą sercowo-naczyniową, przy czym wg wytycznych PTLO u chorych z rozpoznaną chorobą sercowo-naczyniową (w tym po przebytym zawałe serca, udarze mózgu lub z chorobą tętnic obwodowych) w pierwszej kolejności należy rozważyć

zastosowanie semaglutydu, w przypadku którego udowodniono redukcję poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych w badaniach klinicznych. Wg PTLO również tirzepatyd stanowi obiecującą opcję terapeutyczną w tym zakresie – dotychczas opublikowane wyniki badań wykazują na korzystny wpływ tego leku na zmniejszenie objawów niewydolności serca. Z kolei według najnowszych wytycznych SKGE tirzepatyd jest preferowany u pacjentów z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową. Ponadto, tirzepatyd preferowany jest u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym (SKGE, UpToDate).

Pozostałe opcje z zakresu farmakoterapii, tj. naltrekson-bupropion i orlistat według wytycznych PTLO, UpToDate można zastosować w przypadku nietolerancji lub nieskuteczności analogów GLP-1, a także w przypadku szczególnych sytuacji klinicznych. Wyjątkiem pod tym względem są wytyczne NICE, które nie rekomendują stosowania naltreksonu-bupropionu w leczeniu choroby otyłościowej. Z kolei polskie wytyczne (PTLO) wskazują go jako opcję do rozważenia w sytuacji, gdy u chorego występuje otyłość z przewagą tzw. głodu emocjonalnego lub pacjent podjął decyzję o zaprzestaniu palenia lub doświadczył istotnego zwiększania masy ciała po jego zaprzestaniu. Natomiast w przypadku stosowania terapii orlistatem część wytycznych zaleca go jedynie jako opcję trzeciego wyboru (PTLO), ponadto niektóre z nich (PTLO, SEGE) zwracają także uwagę na konieczność jednoczesnej suplementacji multiwitaminowej ze względu na potencjalne niedobry witamin rozpuszczalnych w tłuszczach z uwagi na mechanizm działania tego leku. Większość wytycznych podkreśla, że opcje takie jak naltrekson-bupropion czy orlistat cechują się mniejszą skutecznością od analogów GLP-1, a jednocześnie ich stosowanie obciążone jest większym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, zwłaszcza ze strony układu pokarmowego (np. nudności, bóli brzucha, biegunki), w tym także nieakceptowalnymi działaniami niepożądanymi, będącymi często przyczyną zaprzestania terapii.

Oprócz naltreksonu z bupropionem oraz orlistatu, wytyczne UpToDate wymieniają jeszcze inne opcje farmakoterapeutyczne, takie jak fentermina-topiramát oraz fentermina, ale ich zastosowanie jest ograniczone, gdyż fentermina nie jest zalecana u pacjentów z chorobami sercowo-naczyniowymi (w tym nadciśnienie tętnicze), ponieważ może powodować wzrost tętna i ciśnienia tętniczego. W Polsce fentermina-topiramát wg danych PTLO jest niedostępna, niemniej w przypadku pojawienia się tego leku na rynku i chęci zastosowania go u pacjenta zalecana jest szczególna ostrożność, w tym zalecane jest stosowanie się do zapisów ChPL a także specjalnego „Przewodnika dla pracowników służby zdrowia”. EMA dwukrotnie wydała negatywną opinie i odmówiła rejestracji tego leku na terenie Europy, zaś jako główne argumenty podano m.in. wątpliwości odnośnie profilu bezpieczeństwa.

## PODSUMOWANIE

- Głównym celem terapeutycznym leczenia choroby otyłościowej jest ochrona przed rozwojem powikłań.
- Wytyczne zalecają 3 rodzaje grup terapeutycznych tj. postępowanie nefarmakologiczne (modyfikacja stylu życia), farmakoterapia oraz chirurgia bariatryczna, które wzajemnie się uzupełniają.

- Podstawową metodą leczenia choroby otyłościowej u wszystkich pacjentów jest modyfikacja stylu życia, która obejmuje zastosowanie diety o obniżonej kaloryczności, w połączeniu ze zwiększonym wysiłkiem fizycznym oraz interwencjami behawioralnymi czy psychologicznymi.
- Farmakoterapia jest metodą leczenia otyłości stosowaną u chorych z BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> lub BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> oraz obecnością  $\geq 1$  choroby związanej z otyłością, u których w wyniku postępowania dietetycznego i behawioralnego nie uzyskano istotnej redukcji masy ciała i nie osiągnięto celów terapeutycznych. Powinna być stosowana zawsze jako uzupełnienie postępowania nefarmakologicznego, w tym w szczególności diety o obniżonej zawartości kalorycznej i aktywności fizycznej.
- Wytyczne praktyki klinicznej jako opcje preferowane, zwłaszcza u chorych z obecnością dodatkowych powikłań zalecają stosowanie analogów GLP-1 (semaglutyd lub liraglutyd lub orforglipron) oraz analogów GLP-1 i GIP (tirzepatyd). Wytyczne wskazują tirzepatyd jako opcję o największej sile działania pod względem redukcji wyjściowej masy ciała.
- Pozostałe preparaty (orlistat, naltrekson-bupropionian, fentermina-topiromat czy fentermina) ze względu na niską skuteczność i/lub częste oraz nieakceptowalne działania niepożądane i/lub ograniczenia w dostępności mają bardzo ograniczone zastosowanie i zalecane głównie są w razie niedostępności / nieskuteczności analogów GLP-1, w bardzo szczególnych sytuacjach klinicznych (np. naltrekson-bupropionian po zaprzestaniu palenia tytoniu, gdy u chorego występuje silna, nieodparta potrzeba podjadania).
- Chirurgiczne leczenie choroby otyłościowej zalecane jest w najbardziej zaawansowanych stadiach choroby oraz przypadkach, gdy dotychczasowe leczenie zachowawcze okazało się nieskuteczne bądź nietrwałe. Najnowsze wytyczne wskazują, że do leczenia chirurgicznego można zakwalifikować chorych z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> (bez chorób współtowarzyszących), chorych BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> oraz jednoczesną cukrzycą typu 2 (niezależnie od metody leczenia), a także z BMI 30-34,9 kg/m<sup>2</sup>, u których leczenie zachowawcze choroby otyłościowej i chorób jej towarzyszących nie przyniosło oczekiwanych efektów.
- **Zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej leczenia chirurgicznego nie należy traktować jako alternatywy dla farmakoterapii**, gdyż są to dla siebie metody komplementarne. W praktyce klinicznej farmakoterapia może być stosowana zarówno przed zabiegiem dla uzyskania wstępnej redukcji masy ciała, jak również po operacji w celu utrzymania zredukowanej masy ciała.

Mając na uwadze powyższe w dalszej części analizy problemu decyzyjnego jako potencjalne komparatory w ramach raportu HTA dla wnioskowanej interwencji, tj. tirzepatytu rozważane będą opcje wchodzące w skład postępowania farmakologicznego (semaglutyd, liraglutyd, orforglipron, naltrekson-bupropionian, orlistat, fentermina-topiromat, fentermina), stanowiącego uzupełnienie postępowania nefarmakologicznego.

W rozważaniach pominięto leczenie chirurgiczne, gdyż zgodnie z wytycznymi praktyki klinicznej nie jest to metoda alternatywna do postępowania farmakologicznego, a zatem nie

**będzie stanowiła odpowiedniego komparatora dla tirzepatydu stosowanego w leczeniu choroby otyłościowej.**

Tabela 8.  
Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących farmakologicznego leczenia choroby otyłościowej

| Towarzystwo / data najnowszej aktualizacji | Wskazanie do włączenia farmakoterapii                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Główne zalecenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Wytyczne polskie                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| PTLO 2024                                  | <p>Chorzy, u których interwencje dietetyczne i behawioralne nie przyniosły znaczącej redukcji masy ciała ani oczekiwanych efektów terapeutycznych z:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>,</li> <li>BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup> i <math>\geq 1</math> chorobą związaną z otyłością</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Orlistat (siła działania leku – słaba &lt;5%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>możliwy do zastosowania u chorych z BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> oraz z BMI <math>\geq 28</math> kg/m<sup>2</sup> i występującymi jednocześnie czynnikami ryzyka sercowo-naczyniowego lub chorobami związanymi z chorobą otyłościową</li> <li>z uwagi na najmniejszą skuteczność w zakresie redukcji masy ciała spośród wszystkich zarejestrowanych do leczenia choroby otyłościowej leków oraz uciążliwe i trudne do zaakceptowania działania niepożądane (nasilone działania niepożądane z strony układu pokarmowego) zaleca się jego stosowanie jako leku trzeciego wyboru</li> <li>przewlekłe stosowanie może wiązać się z gorszym wchłanianiem witamin rozpuszczalnych w tłuszczach co wymaga ich suplementacji</li> </ul> </li> <li>Preparat złożony <b>naltrekson-bupropionian (siła działania leku – umiarkowana <math>\geq 5\%</math>)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>możliwy do zastosowania u chorych z BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> oraz z BMI <math>\geq 27</math>-29,9 kg/m<sup>2</sup> i występującymi jednocześnie T2DM, dyslipidemią oraz wyrównanym nadciśnieniem tętniczym</li> <li>zalecany u chorych na otyłość z przewagą tzw. głodu emocjonalnego</li> <li>zalecany u chorych na otyłość uzależnionych od palenia tytoniu lub zamierzających zaprzestać palenia tytoniu</li> </ul> </li> <li><b>Liraglutyd (siła działania leku – umiarkowana <math>\geq 5\%</math>)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zalecany w szczególności u osób z BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup> i chorobami współistniejącymi: stan przedcukrzycowy, T2DM, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, bezdech senny, zespół policystycznych jajników, stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi.</li> </ul> </li> <li><b>Semaglutyd (siła działania leku – duża &gt;10-15%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zalecany w szczególności u osób z BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup> i chorobami współistniejącymi: stan przedcukrzycowy, T2DM, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, bezdech senny, zespół policystycznych jajników, stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi, choroby sercowo-naczyniowe (w tym po przebytych zawał serca, udarze mózgu lub z chorobą tętnic obwodowych).</li> <li>wg wytycznych PTLO jest semaglutyd jest pierwszym i jedynym lekiem zarejestrowanym do leczenia otyłości dla którego wykazano 20% redukcję złożonego punktu końcowego MACE (zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych, zawał serca / udar mózgi niezakończony zgonem).</li> <li>zalecany u chorych z otyłością stopnia II i III</li> </ul> </li> <li><b>Tirzepatyd (siła działania leku – bardzo duża &gt;15-20%)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>zalecany w szczególności u osób z BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup> i chorobami współistniejącymi: stan przedcukrzycowy, T2DM, nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, bezdech senny, zespół policystycznych jajników, stłuszczeniową chorobą wątroby związaną z zaburzeniami metabolicznymi, choroby sercowo-naczyniowe</li> <li>zalecany u chorych z otyłością stopnia II i III</li> </ul> </li> <li><b>Nie zaleca się stosowania produktów dostępnych w aptekach bez recepty</b></li> <li><b>Nie zaleca się leczenia krótkotrwałego (&lt;6 mies.),</b> gdyż nie przynosi ono długotrwałych korzyści zdrowotnych. <b>Optymalnie leczenie powinno trwać <math>\geq 12</math> mies.</b> i powinno być dostosowane do indywidualnych potrzeb pacjenta, w tym wyznaczonych celów leczenia i planowanego tempa redukcji masy ciała.</li> </ul> |

| Towarzystwo / data najnowszej aktualizacji          | Wskazanie do włączenia farmakoterapii                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Główne zalecenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Wytyczne zagraniczne</b>                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>NICE 2026</b>                                    | Chorzy po wdrożeniu i ocenie interwencji dietetycznych, zwiększenia aktywności fizycznej oraz działań behawioralnych                                                                                                                                                                                                                               | <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Liraglutyd</b> zaleca się chorym z: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> lub</li> <li>◦ BMI <math>\geq 32,5</math> kg/m<sup>2</sup> dla członków mniejszościowych grup etnicznych, u których opisywano porównywalne ryzyko powikłań choroby otyłościowej przy niższym BMI niż populacji kaukaskiej oraz nie-cukrzycową hiperglikemią definiowaną jako poziom HbA1c 42-47 mmol/mol (6,0-6,4%) lub poziom glukozy w osoczu na czczo 5,5-6,9 mmol/l) oraz wysokim ryzykiem chorób sercowo-naczyniowych w oparciu o czynniki ryzyka, takie jak nadciśnienie tętnicze i dyslipidemia</li> </ul> </li> <li>• <b>Semaglutyd</b> zaleca się chorym z <math>\geq 1</math> powikłaniem choroby otyłościowej oraz : <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> lub</li> <li>◦ BMI 30 kg/m<sup>2</sup>-34,9 kg/m<sup>2</sup>, gdy spełnione zostały kryteria skierowania do specjalistycznych usług zarządzania wagą</li> </ul> <p>Leczenie stosuje się maksymalnie 2 lata, przy czym należy rozważyć zaprzestanie leczenia, jeśli po 6 mies. pacjent utracił &lt;5% początkowej masy ciała.</p> </li> <li>• <b>Tirzepatyd zaleca się chorym z:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> i <math>\geq 1</math> powikłaniem wynikającym z nadmiernej masy ciała</li> </ul> <p>Należy rozważyć zaprzestanie leczenia, jeśli po 6 mies. pacjent utracił &lt;5% początkowej masy ciała</p> </li> <li>• <b>Orlistat</b> zaleca się pacjentom z: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> lub</li> <li>◦ BMI <math>\geq 28</math> kg/m<sup>2</sup> z występującymi dodatkowymi czynnikami ryzyka.</li> </ul> <p>Kontynuacja leczenia po 12 tyg. terapii możliwa jest tylko, gdy odnotowano <math>\geq 5\%</math> redukcję początkowej masy ciała.</p> </li> <li>• <b>Nie zaleca się stosowania naltreksonu-bupropionianu</b></li> </ul> |
| <b>UpToDate 2026</b>                                | Chorzy, u których zmiana stylu życia nie przyniosła istotnej redukcji masy ciała, tj. <5% redukcji wyjściowej masy ciała w ciągu 3-6 mies. z: <ul style="list-style-type: none"> <li>• BMI <math>&gt;30</math> kg/m<sup>2</sup> lub</li> <li>• BMI od 27 do 29,9 kg/m<sup>2</sup> z chorobami współistniejącymi związanymi z masą ciała</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Preferowanymi opcjami pierwszego rzutu są leki inkretynowe: <b>tirzepatyd, semaglutyd, liraglutyd oraz orforglipron</b></li> <li>• Tirzepatyd i podawany podskórnym semaglutyd wydają się mieć wyższą skuteczność w redukcji masy ciała w porównaniu z innymi lekami.</li> <li>• W większości przypadków preferowany jest tirzepatyd, szczególnie u pacjentów z obturacyjnym bezdechem sennym, ze względu na jego najwyższą skuteczność w redukcji masy ciała. Jednakże, u pacjentów bez cukrzycy, u których stwierdzono chorobę sercowo-naczyniową, preferowany jest semaglutyd oraz alternatywnie tirzepatyd, przy czym liraglutyd i orforglipron należy rozważyć w przypadku przeciwwskazań do leczenia semaglutylem / tirzepatylem</li> <li>• W przypadku przeciwwskazań lub nietolerancji leków inkretynowych lekami drugiego wyboru są: <b>fentermina-topiromat, naltrekson-bupropionian, fentemina, orlistat</b>. Fentermina-topiromat jest opcją preferowaną u osób bez chorób sercowo-naczyniowych i bez niekontrolowanego nadciśnienia, alternatywnie w tej grupie chorych można <b>zastosować naltrekson-bupropionian lub fenterminę</b> krótkoterminowo. Z kolei u chorych z obecnością chorób sercowo-naczyniowych zaleca się stosowanie orlistatu lub naltreksonu-bupropionianu, należy unikać fenterminy, gdyż może zwiększać rytm serca i ciśnienie krwi.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Stanowisko Kanadyjskiej Grupy Ekspertów 2025</b> | Chorzy z BMI $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> lub BMI $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> z powikłaniami związanymi z chorobą otyłością, jako wsparcie medycznej terapii żywieniowej, aktywności fizycznej i interwencji psychologicznych w celu redukcji masy ciała lub                                                                                        | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zalecanymi terapiami w leczeniu otyłości, stosowanymi łącznie ze zmianami zachowań zdrowotnych, dla pacjentów z BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> lub <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup> i obecnością powikłań związanych z nadmierną tkanką tłuszczową jest: <b>tirzepatyd (poziom 1a, stopień A), semaglutyd (poziom 1a, stopień A), liraglutyd (poziom 2a, stopień B), naltrekson z bupropionianem (poziom 2a, stopień B) lub orlistat (poziom 2a, stopień B).</b></li> <li>• Farmakoterapia w leczeniu otyłości powinna być w przypadku skuteczności prowadzona długoterminowo w celu: <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ zapobiegania ponownemu przyrostowi masy ciała oraz utracie korzyści zdrowotnych uzyskanych dzięki farmakoterapii – zalecane są: <b>tirzepatyd (poziom 1a; stopień A), semaglutyd (poziom 1a; stopień A), orlistat (poziom 2a; stopień B),</b></li> <li>◦ utrzymania redukcji masy ciała oraz zapobiegania jej ponownemu zwiększeniu po zastosowaniu wyłącznie interwencji behawioralnych –</li> </ul> </li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |

| Towarzystwo / data najnowszej aktualizacji   | Wskazanie do włączenia farmakoterapii                                                                | Główne zalecenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                              | utrzymania zredukowanej masy ciała                                                                   | <p>zalecane są: <b>tirzepatyd (poziom 2a; stopień B)</b>, <b>liraglutyd (poziom 2a; stopień B)</b>, <b>orlistat (poziom 2a; stopień B)</b>.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Farmakoterapia powinna być oferowana w celu zmniejszenia ryzyka wystąpienia poważnych zdarzeń sercowo-naczyniowych u pacjentów z rozpoznaną miażdżycową chorobą sercowo-naczyniową (ASCVD) oraz BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>, jako uzupełnienie standardowego leczenia ASCVD – <b>zalecany jest semaglutyd (poziom 2a, stopień B)</b>.</li> <li>Farmakoterapia powinna być oferowana osobom z niewydolnością serca z zachowaną frakcją wyrzutową oraz BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>, jako uzupełnienie standardowego leczenia, w celu redukcji masy ciała oraz:             <ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenia ryzyka złożonego punktu końcowego obejmującego zgon sercowo-naczyniowy lub zdarzenie pogorszenia niewydolności serca – <b>zalecany jest: tirzepatyd</b>,</li> <li>poprawy objawów niewydolności serca – <b>zalecane są: tirzepatyd, semaglutyd (poziom 1a, stopień A)</b>.</li> </ul> </li> <li>Farmakoterapia otyłości powinna być oferowana osobom ze stanem przedcukrzycowym w celu redukcji masy ciała oraz:             <ul style="list-style-type: none"> <li>zmniejszenia ryzyka progresji do cukrzycy typu 2 – <b>zalecane są: tirzepatyd (BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>) (poziom 2a; stopień B)</b>, <b>liraglutyd (BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>) (poziom 2a; stopień B)</b>, <b>orlistat (BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>) (poziom 2a; stopień B)</b>,</li> <li>osiągnięcia normoglikemii – <b>zalecany jest semaglutyd (BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>) (poziom 1a; stopień A)</b>.</li> </ul> </li> <li>Farmakoterapia otyłości powinna być oferowana osobom z cukrzycą typu 2 w celu redukcji masy ciała oraz poprawy kontroli glikemii – zalecane są: <b>tirzepatyd (BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>) (poziom 1a; stopień A)</b>, <b>semaglutyd (BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>) (poziom 1a; stopień A)</b>, <b>liraglutyd (BMI <math>\geq 27</math> kg/m<sup>2</sup>) (poziom 2a; stopień B)</b>, <b>naltrekson-bupropion (BMI 27–45 kg/m<sup>2</sup>) (poziom 2a; stopień B)</b>, <b>orlistat (BMI 27–43 kg/m<sup>2</sup>) (poziom 2a; stopień B)</b>.</li> <li>Farmakoterapia otyłości może być oferowana w leczeniu osób z MASH w celu redukcji masy ciała oraz:             <ul style="list-style-type: none"> <li>uzyskania ustąpienia MASH bez pogorszenia włóknienia – <b>zalecane są: semaglutyd (poziom 2a; stopień B)</b>, <b>liraglutyd (BMI <math>\geq 25</math> kg/m<sup>2</sup>) (poziom 3; stopień C)</b>, <b>tirzepatyd (BMI 27–50 kg/m<sup>2</sup>) (poziom 3; stopień C)</b>,</li> <li>poprawy włóknienia bez pogorszenia MASH – <b>zalecane są: semaglutyd (poziom 2a; stopień B)</b>, <b>tirzepatyd (BMI 27–50 kg/m<sup>2</sup>) (poziom 3; stopień C)</b>.</li> </ul> </li> <li>Farmakoterapia, stosowana łącznie ze zmianami zachowań zdrowotnych, powinna być oferowana w celu redukcji masy ciała oraz poprawy wskaźnika bezdechów i sypień oddechu u osób z umiarkowanym / ciężkim obturacyjnym bezdechem sennym oraz BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup>, które:             <ul style="list-style-type: none"> <li>nie chcą lub nie mogą stosować terapii dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych – <b>zalecane są: tirzepatyd (poziom 1a; stopień A)</b>, <b>liraglutyd (poziom 2a; stopień B)</b>,</li> <li>stosują terapię dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych – <b>zalecany jest tirzepatyd (poziom 1a; stopień A)</b>.</li> </ul> </li> <li>Farmakoterapia w leczeniu otyłości powinna być oferowana osobom z chorobą zwyrodnieniową stawu kolanowego oraz BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> w celu redukcji masy ciała oraz zmniejszenia bólu kolana – <b>zalecany jest semaglutyd (poziom 1a, stopień A)</b>.</li> <li>Nie zaleca się stosowania leków na receptę lub dostępnych bez recepty innych niż te, które są zatwierdzone w Kanadzie do kontroli masy ciała (poziom 4, stopień D, ustalono na drodze konsensusu).</li> </ul> |
| Stanowisko Europejskiej Grupy Ekspertów 2019 | Chorzy z BMI $>30$ kg/m <sup>2</sup> lub z BMI $>27$ kg/m <sup>2</sup> i chorobami współistniejącymi | <p>Leczenie farmakologiczne choroby otyłościowej może uzupełniać terapię opartą na zmianie stylu życia, ale nigdy nie może być stosowane samodzielnie.</p> <p>Zalecane jest stosowanie leków, które zostały zarejestrowane w leczeniu otyłości w Europie, w momencie wydania wytycznych tj.: <b>liraglutynu</b>, <b>orlistatu</b>, <b>naltrekson-bupropionu</b>. Leczenie należy przerwać jeśli po 3 mies. nie uzyskano redukcji masy ciała o <math>&gt;5\%</math> u chorych bez cukrzycy oraz <math>&gt;3\%</math> u chorych z cukrzycą.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li><b>Liraglutyd</b> może być stosowany także u chorych z T2DM, a u chorych z kamcią żółciową należy go stosować z ostrożnością, tj. zachowując wolniejsze tempo utraty masy ciała oraz w terapii dodanej do kwasu ursodeoksycholowego. Lek jest dobrze tolerowany, z możliwą obecnością nudności i wymiotów na początkowym etapie leczenia.</li> <li><b>Orlistat</b> podawany jest przed każdym posiłkiem o wysokiej zawartości tłuszczu. Leczenie związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych ze strony układu pokarmowego (biegunka tłuszczowa). Leczenie należy stosować wraz z</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |

| Towarzystwo /<br>data najnowszej<br>aktualizacji | Wskazanie do włączenia<br>farmakoterapii | Główne zalecenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                  |                                          | <p>suplementacją multiwitaminową ze względu na potencjalny spadek witamin rozpuszczalnych w tłuszczach</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Naltrekson-bupropion</b> - Leczenie związane jest ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych, w tym nudnościami, występującymi w ciągu pierwszych kilku tyg. leczenia. Oprócz nudności, ból głowy, zawroty głowy, bezsenność i wymioty są najczęstszymi zdarzeniami niepożądanymi, które prowadzą do przerwania leczenia.</li> </ul> |

Z uwagi na zakres populacji docelowej, w podsumowaniu pominięto rekomendacje dotyczące pacjentów z chorobami genetycznymi

## 4. Finansowanie poszczególnych opcji terapeutycznych

### 4.1. Status rejestracyjny i refundacyjny opcji terapeutycznych w leczeniu choroby otyłościowej

W niniejszym rozdziale przedstawiono aktualny status refundacyjny metod terapeutycznych z zakresu postępowania niefarmakologicznego oraz status rejestracyjny i refundacyjny farmakoterapii wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej w leczeniu choroby otyłościowej w Polsce w podziale na poszczególne metody terapeutyczne.

#### POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE

W Polsce finansowaniu ze środków publicznych podlegają świadczenia, których elementem są (lub mogą być) porady dietetyczne/edukacyjne (brak odpłatności dla pacjenta):

- porada lekarska w ramach świadczeń lekarza Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) rozliczanych w ramach stawki kapitałowej [126, 127],
- świadczenie „Moje zdrowie – bilans zdrowia osoby dorosłej” przeznaczone dla osób od 20 r.ż. i rozliczane w ramach świadczeń gwarantowanych z zakresu POZ (od 5 maja 2025 r.). Świadczenie udzielane jest nie częściej niż co 5 lat dla osób od 20 do 49 r.ż., lub co 3 lata dla osób > 49 r.ż. lub po upływie 12 mies. od ostatniego badania wykonywanego w ramach pilotażu „Profilaktyka 40 PLUS” [128],
- porada specjalistyczna w poradni chorób metabolicznych, diabetologii, endokrynologii i innych rozliczana jako świadczenie specjalistyczne 1-go typu (W11) w ramach świadczeń ambulatoryjnej opieki specjalistycznej (AOS) [129, 130],
- porada dietetyczna w ramach opieki koordynowanej, dostępna wyłącznie w placówkach POZ w których realizowany jest program (od 1 października 2022 r.), przy czym dotyczy wyłącznie pacjentów, u których występują powikłania choroby m.in. dla pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą niedokrwienną serca, migotaniem przedsionków oraz stanem przedcukrzycowym [131, 132].

Polscy pacjenci mają również dostęp do bezpłatnych konsultacji w ramach Centrum Dietetycznego Online, prowadzonego przez Narodowe Centrum Edukacji i Żywienia. Inicjatywa ta, finansowana ze środków Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2026, oferuje profesjonalne porady dietetyczne, psychodietetyczne oraz dotyczące aktywności fizycznej dla osób dorosłych, a jedynym

warunkiem skorzystania z ww. konsultacji jest konieczność zalogowania się na dedykowanej stronie internetowej [133]. Pacjenci mogą również skorzystać z bezpłatnego portalu NFZ (diety.nfz.gov.pl), na którym zamieszczono przykładowe diety, także dla różnych jednostek chorobowych oraz poradniki i materiały edukacyjne dotyczące zdrowego żywienia [134]. W ramach środków publicznych finansowany jest również pobyt w sanatorium jako kontynuacja leczenia szpitalnego lub ambulatoryjnego (1 pobyt na 18 miesięcy), gdzie pacjenci z chorobą otyłościową mogą odbyć profesjonalną konsultację z dietetykiem, otrzymują posiłki przygotowywane wg indywidualnego planu dietetycznego oraz mają nieograniczony dostęp m.in. do basenu oraz Słonecznego Fit Centrum [135]. Dodatkowo, w przypadku ciężkich powikłań choroby otyłościowej pacjenci mogą skorzystać z rehabilitacji, która również podlega finansowaniu ze środków publicznych [136, 137].

## POSTĘPOWANIE FARMAKOLOGICZNE

Spośród farmakoterapii wymienianych przez wytyczne praktyki klinicznej pozwolenie na dopuszczenie do obrotu w leczeniu choroby otyłościowej posiada aktualnie sześć preparatów, w tym 5 zarejestrowanych w procedurze centralnej – tirzepatyd, semaglutyd, liraglutyd, orlistat, naltrekson w skojarzeniu z chlorowodorkiem bupropionu oraz dodatkowo jeden produkt leczniczy zarejestrowany lokalnie w Polsce – zawierający fenterminę w skojarzeniu z topiramatem (Tabela 13) [138]. Preparaty te zostały zarejestrowane w populacji pacjentów z chorobą otyłościową, u których BMI wynosi  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  lub BMI  $\geq 27/28 \text{ kg/m}^2$  do  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  jeśli występują dodatkowe czynniki ryzyka lub choroby współistniejące (szczegółowe informacje zamieszczono w Aneksie, Rozdz. A.1, Tabela 13). Dwie substancje czynne wymieniane przez wytyczne praktyki klinicznej, tj. orforglipron oraz fentermina nie posiadają pozwoleń na dopuszczenie do obrotu na terenie Europy we wskazaniu obejmującym leczenie choroby otyłościowej. **Analiza statusu refundacyjnego wyżej wymienionych opcji wskazuje, że żadna z nich nie jest aktualnie finansowana ze środków publicznych w leczeniu choroby otyłościowej (Tabela 9) [139].**

**Tabela 9.**  
Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w Polsce

| Opcje terapeutyczne w leczeniu choroby otyłościowej | Opis                                                                                                                                                                                                                                     | Refundacja w Polsce (odpłatność pacjenta) |
|-----------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|
| <b>Dieta ± aktywność fizyczna</b>                   | Porady dietetyczne/edukacyjne i odnośnie do aktywności fizycznej w ramach POZ i opieki koordynowanej w POZ, darmowe konsultacje dietetyczne online prowadzone przez Centrum Dietetyczne Online i plany diety udostępnione na stronie NFZ | TAK (bezpłatnie)                          |
| <b>Farmakologia</b>                                 | <b>Analog GLP-1/GIP:</b> tirzepatyd,<br><b>Analogi GLP-1:</b> semaglutyd, liraglutyd,<br><b>Inne:</b> orlistat, naltrekson w skojarzeniu z chlorowodorkiem bupropionu, fentermina w skojarzeniu z topiramatem                            | NIE (100%)                                |

## 4.2. Rekomendacje finansowe

W celu identyfikacji rekomendacji dotyczących finansowania tirzepatytu ze środków publicznych w leczeniu choroby otyłościowej przeszukano strony internetowe agencji HTA działających w Polsce (AOTMiT) oraz poza jej granicami, tj.: w Wielkiej Brytanii (SMC, NICE), Francji (HAS), Kanadzie (CADTH) i w Australii (PBAC).

Do chwili obecnej zasadność finansowania tirzepatytu ze środków publicznych w leczeniu choroby otyłościowej była przedmiotem oceny w 3 agencjach HTA, tj. HAS, SMC oraz NICE. Wszystkie agencje wydały pozytywne rekomendacje dotyczące refundacji tego leku. Poniżej przedstawiono wyniki przeszukania oraz szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych rekomendacji (Tabela 10, Tabela 11).

**Tabela 10.**  
Podsumowanie rekomendacji finansowych agencji HTA dla tirzepatytu w leczeniu choroby otyłościowej

| Lek      | AOTMiT (Polska) | SMC (Szkocja) | NICE (UK) | HAS (Francja) | CADTH (Kanada)       | PBAC (Australia) |
|----------|-----------------|---------------|-----------|---------------|----------------------|------------------|
| Mounjaro | BR              | P [140]       | P [141]   | P [142]       | W trakcie [143, 144] | BR               |

STAN NA: 14.05.2026

BR- brak rekomendacji; P – rekomendacja pozytywna

**Tabela 11.**  
Szczegółowe zestawienie odnalezionych rekomendacji finansowych dla tirzepatytu w leczeniu choroby otyłościowej

| Agencja HTA | Szczegóły rekomendacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| SMC [140]   | <ul style="list-style-type: none"> <li>SMC rekomenduje finansowanie tirzepatytu u dorosłych pacjentów z <b>BMI <math>\geq 30</math> kg/m<sup>2</sup> oraz z co najmniej jedną chorobą współistniejącą powiązaną z nadmierną masą ciała tj. nadciśnienie, dyslipidemia, bezdech senny, choroby sercowo-naczyniowe, stan przedcukrzycowy, cukrzyca typu 2, jako uzupełnienie diety obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej.</b></li> <li>SMC uzasadniło swoją decyzję, opierając się na wynikach badań klinicznych, takich jak SURMOUNT-1, -2 i -3, które potwierdziły skuteczność kliniczną tirzepatytu. Ponadto, podkreślono, że tirzepatyd jest pierwszym zarejestrowanym lekiem do leczenia choroby otyłościowej, który działa jednocześnie na receptory GIP i GLP-1, co stanowi unikalne podejście terapeutyczne. Wskazano również na wysoką jakość badań klinicznych fazy III oraz na dodatkowe korzyści związane ze stosowaniem tirzepatytu, takie jak obniżenie ciśnienia krwi i poprawa profilu lipidowego.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| NICE [141]  | <ul style="list-style-type: none"> <li>NICE rekomenduje finansowanie tirzepatytu jako opcję leczenia nadwagi i otyłości, łącznie z dietą o obniżonej kaloryczności oraz zwiększoną aktywnością fizyczną u dorosłych, wyłącznie jeśli spełnione są następujące warunki:             <ul style="list-style-type: none"> <li><b>BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup></b> (w przypadku osób pochodzenia południowoazjatyckiego, chińskiego, innego azjatyckiego, bliskowschodniego, czarnoskórego afrykańskiego lub afro-karaibskiego należy stosować niższy próg BMI, zwykle obniżony o 2,5 kg/m<sup>2</sup>) oraz</li> <li><b>występuje co najmniej jedna choroba współistniejąca związana z nadmierną masą ciała oraz</b></li> <li><b>lek zostanie zapewniony przez producenta zgodnie z uzgodnionymi warunkami handlowymi.</b></li> </ul> </li> <li>Zgodnie z zaleceniami NICE należy rozważyć przerwanie terapii tirzepatydem (biorąc pod uwagę korzyści i ryzyka związane z leczeniem), jeśli po 6 mies. terapii najwyższą tolerowaną dawką nie zostanie odnotowana redukcja masy ciała o <math>\geq 5\%</math> względem wartości wyjściowej.</li> <li>Głównymi argumentami wstępnej, pozytywnej rekomendacji finansowej była udokumentowana skuteczność kliniczna tirzepatytu, wykazana w badaniu SURMOUNT-1, gdzie dodanie tego leku do diety o obniżonej kaloryczności oraz aktywności fizycznej charakteryzowało się wyższą skutecznością niż sama dieta i aktywność fizyczna.</li> </ul> |

| Agencja HTA | Szczegóły rekomendacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| HAS [142]   | <ul style="list-style-type: none"> <li>• HAS rekomenduje finansowanie tirzepatydu u dorosłych pacjentów z <b>BMI <math>\geq 35</math> kg/m<sup>2</sup> jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej w przypadku niepowodzenia dobrze prowadzonej terapii żywieniowej definiowanej jako utrata masy ciała mniejsza niż 5% po 6 mies..</b></li> <li>• Według HAS skuteczność leczenia z wykorzystaniem tirzepatydu należy ocenić po 6 miesiącach i rozważyć jego przerwanie jeśli utrata masy ciała była <math>\leq 5\%</math> względem wartości wyjściowej.</li> <li>• Lek będzie refundowany ze stawką wynoszącą 65% ceny (pozostałe 35% pokrywa pacjent).</li> <li>• Głównymi argumentami przemawiającymi za wydaniem decyzji były wyniki badań klinicznych SURMOUNT-1, -2, -3 i -4, które potwierdziły znaczącą skuteczność tirzepatydu w porównaniu z placebo. Ponadto, profil bezpieczeństwa leku oceniono jako korzystny, wskazując na jego akceptowalność w terapii choroby otyłościowej. Zaznaczono również, że pomimo dostępności alternatywnych opcji leczenia dla pacjentów z populacji docelowej, nadal istnieje istotna, niezaspokojona potrzeba kliniczna udostępnienia leków, które cechują się wysoką skutecznością w odniesieniu do istotnych klinicznie punktów końcowych, a jednocześnie są dobrze tolerowane przez pacjentów.</li> </ul> |

## 5. Aktualna praktyka kliniczna

Aktualna praktyka kliniczna w populacji docelowej, tj. dorosłych pacjentów z chorobą otyłością definiowaną jako BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, oraz obecnością co najmniej jednego czynnika ryzyka (choroba układu sercowo-naczyniowego lub stan przedcukrzycowy, lub obturacyjny bezdech senny) została opracowana na podstawie dostępnych publicznie danych, w tym realizacji działań Ministerstwa Zdrowia.

### **POSTĘPOWANIE NIEFARMAKOLOGICZNE – DIETA O OBNIŻONEJ KALORYCZNOŚCI I AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA**

Dane o poradach dotyczących diety i aktywności fizycznej są ograniczone, gdyż porady te są udzielane m.in. podczas wizyt w POZ / AOS, gdzie nie raportuje się ich liczby. Informacje udostępniane w ramach Map Potrzeb Zdrowotnych wskazują, że w latach 2017–2024 udzielono ogółem 926 536 porad dla pacjentów z otyłością (ICD-10: E66) w ramach AOS [145]. Ponadto, od maja 2025 r. dostępne jest świadczenie „Moje zdrowie – bilans zdrowia osoby dorosłej” przeznaczone dla osób od 20 r.ż., które stanowi nową formę profilaktyki zdrowotnej realizowaną w ramach POZ. Świadczenie to ma na celu wczesną identyfikację czynników ryzyka oraz zaplanowanie dalszego postępowania diagnostyczno-terapeutycznego, w tym możliwość skorzystania z porady dietetycznej. Warunkiem udziału w świadczeniu jest wypełnienie ankiety zdrowotnej, która inicjuje cały proces i stanowi podstawę do dalszej oceny stanu zdrowia pacjenta oraz ewentualnego skierowania na dodatkowe interwencje. Zgodnie z danymi e-Zdrowie, do maja 2026 r. ankietę w ramach świadczenia wypełniło około 4 mln osób, z czego zdecydowana większość ankiet (ok. 95%) została podjęta do realizacji przez placówki POZ, co świadczy o jego szerokim wykorzystaniu w praktyce klinicznej. Wśród uczestników przeważały kobiety (ok. 62%), a największy udział odnotowano w grupach wiekowych 30–39 oraz 40–49 lat, z których każda odpowiadała za blisko 20% wypełnionych ankiet [128, 146].

Dodatkowe dane w powyższym zakresie pochodzą ze statystyk Centrum Dietetycznego Online, którego działania realizowane są w ramach rozporządzenia Rady Ministrów w sprawie Narodowego Programu Zdrowia na lata 2021-2025. Według tych danych w 2023 r. przeprowadzono łącznie 10 347 bezpłatnych konsultacji online, z czego 9 912 miała charakter porady indywidualnej, a 435 rodzinnej. Ponadto w tym samym roku udzielono 602 porady dotyczące aktywności fizycznej [133, 147]. W tabeli poniżej przedstawiono dane z działalności Centrum Dietetycznego Online za lata 2021–2023 r. (Tabela 12).

**Tabela 12.**  
**Liczba udzielonych porad przez Centrum Dietetyczne Online w latach 2021–2023 [147]**

| Porady                    | 2021 r. | 2022 r. | 2023 r.            |
|---------------------------|---------|---------|--------------------|
| Ogółem                    | 4 787   | 9 019   | 10 347             |
| Dietetyczne               |         |         | 9 092 <sup>a</sup> |
| Psychodietetyczne         | bd      | bd      | 653                |
| Dot. aktywności fizycznej |         |         | 602                |

a) obliczenia własne

## POSTĘPOWANIE FARMAKOLOGICZNE

Żadna z dostępnych w Polsce opcji farmakologicznych zarejestrowanych do leczenia choroby otyłościowej nie jest objęta finansowaniem ze środków publicznych, co oznacza, że nie stanowią one elementu standardowej praktyki klinicznej (Rozdz. A.1, Tabela 13).

## 6. Definiowanie problemu decyzyjnego

### POPULACJA DOCELOWA

#### A. Młode osoby dorosłe z chorobą otyłościową które spełniają poniższe kryteria:

1. wiek od 18 do 26 r.ż. (w momencie kwalifikacji);
2. udokumentowany brak istotnej ( $\geq 5\%$ ) redukcji masy ciała w wyniku postępowania dietetycznego i behawioralnego prowadzonego przez czas co najmniej 6 miesięcy przed kwalifikacją do programu;
3. BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>;
4. potwierdzona choroba sercowo-naczyniowa, lub obturacyjny bezdech senny - potwierdzony wynikiem badania polisomnograficznego/poligraficznego lub stan przedcukrzycowy

#### 8. B. Osoby z chorobą otyłościową, u których otyłość uniemożliwia ratowanie życia (brak udźwigu stołów operacyjnych/diagnostycznych) lub powoduje powikłania niepoddające się leczeniu standardowemu (oporne rany, owrzodzenia żyłne, nawracająca róża, zapalenie szpiku), spełniające poniższe kryteria:

1. wiek od 18 r.ż.;
2. BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>;
3. co najmniej jedno z poniższych:
  - a. niewydolność narządowa i stany ostre:
    - i. nawracające zaostrzenia niewydolności serca (*New York Heart Association* III/IV) lub obrzęki płuc w wywiadzie,
    - ii. zespół hipowentylacji otyłych wymagający wspomagania oddechu (wentylacja mechaniczna z zastosowaniem stałego dodatniego ciśnienia / wentylacja mechaniczna z zastosowaniem dwupoziomowego dodatniego ciśnienia),
    - iii. ostry zespół wieńcowy lub przebyty incydent naczyniowo-mózgowy (przemijający atak niedokrwienny mózgu / udar) lub choroba tętnic obwodowych,
  - b. bariera techniczna (diagnostyka i zabiegi):
    - i. konieczność wykonania pilnej diagnostyki obrazowej (tomografia komputerowa, rezonans magnetyczny, angiografia, scyntygrafia / pozytonowa tomografia emisyjna) lub zabiegu operacyjnego, niemożliwa do realizacji z powodu przekroczenia limitu wagowego aparatury (zazwyczaj  $> 160$ - $200$  kg),
    - ii. przeciwwskazania do operacji bariatrycznej (np. gigantyczna przepuklina rozworu, skrajne ryzyko anestezjologiczne),
  - c. powikłania tkankowe i infekcyjne (oporne na leczenie):

- i. niegojące się owrzodzenia żylakowate kończyn dolnych (powyżej 3 miesięcy),
- ii. nawracająca róża (min. 2 epizody w roku) lub zapalenie tkanki podskórnej/szpiku na tle otyłości,
- iii. odleżyny i rany pooperacyjne uniemożliwiające pionizację,
- d. zdrowie psychiczne:
  - i. udokumentowany ciężki epizod depresyjny pozostający w istotnym związku klinicznym z progresją otyłości i brakiem mobilności- potwierdzony w ocenie psychiatrycznej (pacjent powinien pozostawać pod opieką lekarza psychiatry).

### **Uzasadnienie:**

Tirzepatyd cechuje się potwierdzoną skutecznością u wszystkich pacjentów z chorobą otyłościową, przy czym ze względu na ogólną liczebność populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do leczenia zgodnie z ChPL, konieczne jest określenie grupy docelowej, która potencjalnie może odnieść największe korzyści z leczenia, a tym samym, u której istnieje największa niezaspokojona potrzeba zdrowotna. Dostępne dane wskazują, że u pacjentów z chorobą otyłościową ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny rośnie wraz ze wzrostem BMI. W przypadku osób z otyłością 1. stopnia jest ono o **17%** w porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała, natomiast w przypadku osób z otyłością 2. i 3. stopnia – **ryzyko zgonu rośnie odpowiednio 1,5- i 2-krotnie**. Ponadto, rokowanie w chorobie otyłościowej pogarsza również obecność powikłań, w tym szczególności zaburzenia sercowo-naczyniowe, zaburzenia metaboliczne oraz obturacyjny bezdech senny. Szczególnie niekorzystne rokowanie dotyczy młodych dorosłych, u których chorobie otyłościowej 2. lub 3 stopnia towarzyszą powikłania typowe dla otyłości, a terapia behawioralna nie przyniosła efektów. W tej grupie chorych istnieje sporą ryzyko, że choroba będzie postępować, a kolejne powikłania będą się pojawiać wpływając negatywnie na jakość życia prowadząc do niesprawności i przedwczesnego zgonu. Kolejną grupę o szczególnych potrzebach stanowią pacjenci z w stadium 3, znajdujący się w bezpośrednim stanie zagrożenia życia.

W związku z powyższym populacja docelowa została ograniczona do pacjentów w wieku 18-26 lat z BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> oraz udokumentowanym brakiem istotnej ( $\geq 5\%$ ) redukcji masy ciała w wyniku postępowania dietetycznego i behawioralnego prowadzonego przez czas co najmniej 6 mies. przed kwalifikacją, u których występuje co najmniej jedno z istotnych powikłań choroby otyłościowej tj. choroba sercowo-naczyniowa, stan przedcukrzycowy lub obturacyjny bezdech senny oraz do dorosłych pacjentów z chorobą otyłościową z BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>, u których otyłość uniemożliwia ratowanie życia lub powoduje powikłania niepoddające się standardowemu leczeniu.

### **INTERWENCJA**

**Tirzepatyd + postępowanie niefarmakologiczne** (dieta o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększona aktywność fizyczna).

Tirzepatyd stosowany w dawkowaniu zgodnym z Charakterystyką Produktu Leczniczego (5, 10 i 15 mg).

**Uzasadnienie:**

Ocenianą interwencję stanowi tirzepatyd we wszystkich zarejestrowanych dawkach jako uzupełnienie do dziennego deficytu w wysokości co najmniej 500 kalorii uzyskiwanego dzięki kombinacji diety i aktywności fizycznej w wymiarze co najmniej 150 minut w tygodniu.

**KOMPARATOR**

**Brak farmakoterapii choroby otyłościowej (placebo) + postępowanie nefarmakologiczne** (dieta o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększona aktywność fizyczna).

**Uzasadnienie:**

Zgodnie z zaleceniem wytycznych AOTMiT, komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (standardowa) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię [148].

Zgodnie z obowiązującymi wytycznymi praktyki klinicznej, postępowanie nefarmakologiczne, tj. utrzymanie deficytu kalorycznego wraz ze zwiększoną aktywnością fizyczną stanowią podstawową formę leczenia choroby otyłościowej. Aktualnie, porady dotyczące diety i aktywności fizycznej są opcjami terapeutycznymi podlegającymi finansowaniu ze środków publicznych w Polsce w leczeniu choroby otyłościowej i stanowią one tym samym standardową praktykę kliniczną. W przypadku nieskuteczności postępowania nefarmakologicznego w leczeniu choroby otyłościowej zalecane jest uzupełnienie tego postępowania o farmakoterapię. Najnowsze wytyczne praktyki klinicznej w pierwszej kolejności zalecają stosowanie analogów GLP-1 (semaglutyd, liraglutyd) lub analogów GLP-1/GIP (tirzepatyd), a w przypadku ich nieskuteczności u wybranych pacjentów możliwe jest zastosowanie także starszych leków takich jak: naltrekson bupropion, orlistat, fentermina-toporomat czy fentermina. Analiza statusu refundacyjnego wykazała, że żadna z wyżej wymienionych opcji farmakoterapeutycznych nie jest finansowana ze środków publicznych w Polsce w leczeniu choroby otyłościowej. Oznacza to, że u pacjentów leczonych w ramach publicznej ochrony zdrowia w warunkach polskich standardem postępowania jest postępowanie nefarmakologiczne (dieta o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększona aktywność fizyczna). Ponadto należy zaznaczyć, że choć niektóre analogi GLP-1 są finansowane w Polsce, to refundacja ta uwzględnia otyłość jedynie jako jeden z czynników ryzyka cukrzycy, a same preparaty są zarejestrowane do leczenia cukrzycy, a nie otyłości [139, 149]. Tym samym ich zastosowanie w leczeniu choroby otyłościowej miałoby charakter *off-label*. Co więcej, spośród dostępnych analogów GLP-1 wyłącznie semaglutyd posiada zarejestrowane wskazanie w chorobie otyłościowej, aczkolwiek jego dawkowanie w leczeniu otyłości różni się od dawkowania w cukrzycy, zarówno pod względem schematu dochodzenia do dawki docelowej, jak również pod względem wielkości dawki maksymalnej, co dodatkowo ogranicza

możliwość praktycznego wykorzystania tej terapii w docelowej populacji pacjentów [149, 150]. W związku z powyższym ewentualne stosowanie przez pacjentów analogów GLP-1 w celu kontroli cukrzycy w populacji docelowej należy traktować jako leczenie chorób współistniejących z otyłością (analogicznie do innych leków p/cukrzycowych czy hipotensyjnych), a nie jako terapię ukierunkowaną na redukcję masy ciała. **Z tego względu odpowiednim komparatorem dla tirzepatydu, stosowanego jako uzupełnienie postępowania niefarmakologicznego (dieta o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększona aktywność fizyczna) w populacji docelowej będzie wyłącznie postępowanie niefarmakologiczne (dieta o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększona aktywność fizyczna).**

Chirurgiczne leczenie choroby otyłościowej jest wskazane na ogół w najbardziej zaawansowanych stadiach choroby oraz przypadkach, gdy dotychczasowe leczenie zachowawcze okazało się nieskuteczne bądź nietrwałe. Wytyczne, w tym zalecenia Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości (PTLO), podkreślają, że leczenie chirurgiczne nie powinno być traktowane jako postępowanie alternatywne dla farmakoterapii, lecz raczej jako jej uzupełnienie. W praktyce farmakoterapia może być stosowana zarówno przed operacją, aby uzyskać wstępną redukcję masy ciała, jak i po operacji, w celu utrzymania uzyskanego efektu. **Z tego powodu chirurgia bariatryczna została wykluczona z grona komparatorów dla tirzepatydu, ponieważ w praktyce klinicznej tirzepatyd nie będzie zastępował chirurgii bariatrycznej, ale ją uzupełniał (w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej).**

Biorąc pod uwagę powyższe, odpowiednim komparatorem dla tirzepatydu stosowanego jako uzupełnienie postępowania niefarmakologicznego diety o obniżonej wartości kalorycznej oraz zwiększonej aktywności fizycznej w populacji docelowej będzie terapia standardowa (z opcjonalnym zastosowaniem placebo), skojarzona ze standardem opieki, który obejmuje zmianę stylu życia poprzez wprowadzenie diety o obniżonej kaloryczności oraz zwiększenie aktywności fizycznej.

## PUNKTY KOŃCOWE

- Parametry antropometryczne:
  - zmiana masy ciała, obwodu talii oraz BMI względem wartości wyjściowych,
  - odsetek pacjentów uzyskujących docelowe wartości masy ciała, obwodu talii i BMI
- Parametry kardiometaboliczne:
  - zmiana poziomu ciśnienia krwi, profilu lipidowego, glikemii oraz wysoko czułego białka C-reaktywnego (hsCRP)
- Ryzyko wystąpienia powikłań sercowo-naczyniowych
- Parametry oddechowe:
  - zmiana AHI (AHI, *apnea-hypopnea index*) oraz obciążenie niedotlenieniem
  - docelowe wartości AHI,
- Zaburzenia snu
- Jakość życia (SF-36, IWQOL-Lite-CT, EQ-5D-5L)

- Bezpieczeństwo.

***Uzasadnienie:***

Uwzględniono punkty końcowe zgodne z wytycznymi AOTMiT 2016 oraz wytycznymi EMA dla prowadzenia badań dotyczących choroby otyłościowej [107, 148].

**METODYKA**

- Badania randomizowane,
- Badania opisujące efektywność rzeczywistą,
- Przeglądy systematyczne,
- Badania opublikowane w języku polskim lub angielskim.

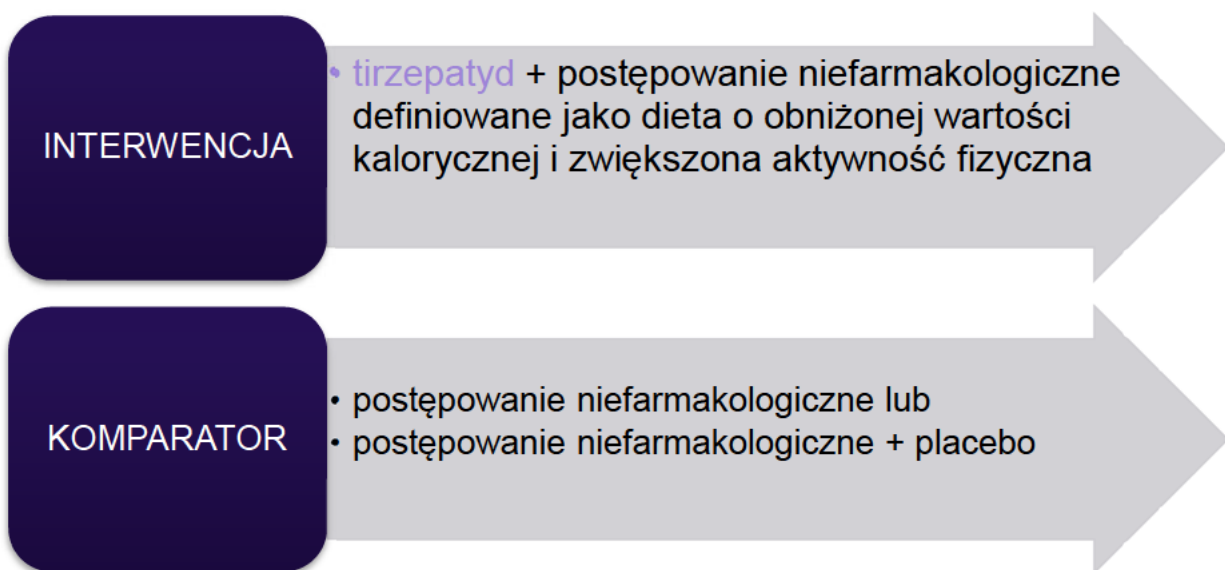
***Uzasadnienie:***

Metodyka badań zgodna z wytycznymi AOTMiT 2016 [148].

## 7. Charakterystyka ocenianych interwencji

Poniżej przedstawiono charakterystykę interwencji (tirzepatyd + postępowanie nefarmakologiczne) oraz komparatora (postępowanie nefarmakologiczne  $\pm$  placebo), który stanowi aktualny standard postępowania w Polsce (Rysunek 18).

Rysunek 18.  
Zestawienie schematów terapeutycznych stanowiących interwencję oraz komparator



### 7.1. Tirzepatyd (Mounjaro)

**Grupa farmakoterapeutyczna:** leki stosowane w cukrzycy, leki obniżające stężenie glukozy we krwi, z wyłączeniem insuliny; kod ATC: A10BX16 [10].

**Mechanizm działania:** tirzepatyd jest długo działającym agonistą receptorów GIP i GLP-1, cechuje się wobec nich wysokim stopniem selektywności oraz powinowactwem. Obydwa receptory występują na komórkach wewnątrzwydzielniczych  $\alpha$  i  $\beta$  trzustki, komórkach mózgu, serca, naczyń krwionośnych, komórkach układu immunologicznego (leukocytach), jelit i nerek. Receptory GIP występują także na adipocytach. Działanie tirzepatyd na receptory GIP jest podobne do działania naturalnego hormonu GIP, natomiast działanie na receptory GLP-1 jest słabsze w porównaniu z naturalnym hormonem GLP-1 [10].

Zarówno receptory GIP, jak i GLP-1 są obecne w obszarach mózgu kluczowych dla regulacji apetytu. Badania na zwierzętach wskazują, że tirzepatyd dociera i aktywuje neurony w regionach mózgu

odpowiedzialnych za kontrolę apetytu i spożycie pokarmu. Dodatkowo, badania na zwierzętach sugerują, że tirzepatyd może wpływać na wykorzystanie tkanki tłuszczowej poprzez oddziaływanie na receptor GIP. W badaniach na ludzkich adipocytach hodowanych *in vitro* wykazano, że tirzepatyd działa na receptory GIP, kontrolując wychwyt glukozy oraz modyfikując procesy wychwytu lipidów i lipolizy [10].

**Wskazania do stosowania:** w uzupełnieniu diety o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonej aktywności fizycznej w celu kontroli masy ciała, w tym utraty i utrzymania masy ciała, u osób dorosłych z początkowym wskaźnikiem masy ciała (BMI) wynoszącym:

- $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  (otyłość) lub
- od  $\geq 27 \text{ kg/m}^2$  do  $< 30 \text{ kg/m}^2$  (nadwaga) z współistniejącą co najmniej jedną chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała (np. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny, choroba układu sercowo-naczyniowego, stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2) [10].

Ponadto tirzepatyd wskazany jest w leczeniu osób dorosłych z niedostatecznie kontrolowaną cukrzycą typu 2 jako uzupełnienie diety i ćwiczeń fizycznych: w monoterapii, gdy stosowanie metforminy uważa się za niewłaściwe z powodu nietolerancji lub przeciwwskazań, w skojarzeniu z innymi produktami leczniczymi stosowanymi w leczeniu cukrzycy [10].

**Przeciwwskazania:** nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą [10].

**Dawkowanie i sposób podania:** początkowa dawka tirzepatydu wynosi 2,5 mg raz w tygodniu. Po 4 tygodniach należy zwiększyć dawkę do 5 mg raz w tygodniu. Po upływie co najmniej 4 tygodni leczenia aktualnie stosowaną dawką, można zwiększać dawkę w przyrostach co 2,5 mg, jeśli zajdzie taka potrzeba. Zalecane dawki podtrzymujące to 5, 10 i 15 mg, a maksymalna – 15 mg raz w tygodniu [10].

W przypadku dodania tirzepatydu do aktualnie stosowanego schematu leczenia metforminą, inhibitorem transportera sodowo-glukozowego typu 2, uprzednio stosowane leki można podawać w tej samej dawce. W przypadku stosowania pochodnej sulfonilomocznika i/lub insuliny można rozważyć zmniejszenie dawek ww. leków, w celu ograniczenia ryzyka hipoglikemii [10].

Tirzepatyd podaje się we wstrzyknięciu podskórnym w powłoki jamy brzusznej, udo lub górną część ramienia. Dawkę można podać o dowolnej porze w ciągu dnia, podczas posiłku lub między posiłkami. Miejsca wstrzyknięcia każdej dawki należy zmieniać, unikając podawania kolejnych iniekcji w to samo miejsce [10].

**Działania niepożądane:** bardzo częste ( $\geq 1/10$ ): hipoglikemia (w przypadku stosowania z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną), nudności, biegunka, wymioty, ból brzucha, zaparcie; częste ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ): reakcje nadwrażliwości, hipoglikemia (w przypadku stosowania z metforminą i inhibitorem

SGLT-2), zmniejszenie łaknienia, zawroty głowy, niedociśnienie tętnicze, ból brzucha, wymioty, niestrawność, zaparcie, rozdęcie brzucha, odbijanie się, wzdęcia, choroba refluksowa żołądka i przełyku, wypadanie włosów, uczucie zmęczenia, reakcje w miejscu wstrzyknięcia, wzrost częstości akcji serca, wzrost stężenia kalcytoniny, lipazy i amylazy [10].

**Status rejestracyjny:** Tirzepatyd został zarejestrowany po raz pierwszy na terenie Unii Europejskiej pod nazwą handlową Mounjaro na podstawie pozwolenia wydanego firmie Eli Lilly Nederland B.V., 15 września 2022 r. we wskazaniu obejmującym leczenie cukrzycy typu 2, natomiast w dniu 9 listopada 2023 r. EMA dopuściła ten produkt do stosowania także w leczeniu choroby otyłościowej [10, 151]. W Stanach Zjednoczonych tirzepatyd w leczeniu choroby otyłościowej został zarejestrowany 8 listopada 2023 r. pod nazwą handlową Zepbound [152].

**Status refundacyjny w Polsce:** aktualnie produkt leczniczy Mounjaro nie jest finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [139].

**Podmiot odpowiedzialny i preparaty dostępne w Polsce:**

- Mounjaro 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 7,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 10 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 12,5 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 15 mg roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 2,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 7,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 10 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 12,5 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 15 mg roztwór do wstrzykiwań w fiolce (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 2,5 mg/dawkę KwikPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 5 mg/dawkę KwikPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 7,5 mg/dawkę KwikPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)

- Mounjaro 10 mg/dawkę KwikPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 12,5 mg/dawkę KwikPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.)
- Mounjaro 15 mg/dawkę KwikPen roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu półautomatycznym napełnionym (Eli Lilly Nederland B.V.) [10].

## 7.2. Postępowanie nefarmakologiczne (dieta o obniżonej wartości kalorycznej oraz zwiększona aktywność fizyczna)

Szczegółowe informacje dotyczące postępowania nefarmakologicznego, w tym diety o obniżonej kaloryczności oraz zwiększonej aktywności fizycznej opisywano szczegółowo rozdziale Rozdz. 2.7.1.1.

**Status refundacyjny w Polsce:** porada nt. diety o obniżonej wartości kalorycznej oraz zwiększonej aktywności fizycznej podlega finansowaniu ze środków publicznych (brak odpłatności ze strony pacjenta) w Polsce są m.in.: w ramach POZ, w tym świadczenie „Moje zdrowie – bilans zdrowia osoby dorosłej”, którego częścią mogą być porady dietetyczne oraz w ramach poradni chorób metabolicznych, diabetologii, endokrynologii [126–131]. Dorośli pacjenci mogą również skorzystać z darmowych planów dietetycznych sporządzanych przez dietetyków w ramach Centrum Dietetycznego Online oraz planów żywieniowych i materiałów edukacyjnych dostępnych na stronie NFZ (diety.nfz.gov.pl) [133, 134]. Szczegółowy opis zawarto w Rozdz. 4.1.

## 8. Bibliografia

1. WOF. World Obesity Atlas 2023. Dostęp: <https://www.worldobesity.org/resources/resource-library/world-obesity-atlas-2023> (20.9.2023).
2. GUS. (2023) Dochody i warunki życia ludności Polski (raport z badania EU-SILC 2022). Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/warunki-zycia/dochody-wydatki-i-warunki-zycia-ludnosci/dochody-i-warunki-zycia-ludnosci-polski-raport-z-badania-eu-silc-2022,6,16.html> (23.1.2024).
3. Obuchowicz A. (2005) Epidemiologia nadwagi i otyłości — narastającego problemu zdrowotnego w populacji dzieci i młodzieży. *Via Medica* 1(3):9–12.
4. Kazimierska I. (2021) Otyłość, czyli możliwość 200 powikłań. Dostęp: <https://www.termedia.pl/poz/Otylosc-czyli-mozliwosc-200-powiklan,41631.html> (30.11.2023).
5. PTLO (2022). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2022. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. Dostęp: [https://ptlo.org.pl/aktualnosci/208-zalecenia\\_kliniczne\\_dotyczace\\_postepowania\\_u\\_chorych\\_na\\_otylosc\\_2022\\_stanowisko\\_polskiego\\_towarzystwa\\_leczenia\\_otylosci](https://ptlo.org.pl/aktualnosci/208-zalecenia_kliniczne_dotyczace_postepowania_u_chorych_na_otylosc_2022_stanowisko_polskiego_towarzystwa_leczenia_otylosci) (6.9.2023).
6. Pawlewicz A. (2024) NFZ o zdrowiu - Otyłość i jej konsekwencje. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/19636> (3.10.2024).
7. Ostrowska L, Bogdański P, Mamcarz A (red.). *Otyłość i jej powikłania: praktyczne zalecenia diagnostyczne i terapeutyczne*. Warszawa 2021.
8. Bąk-Sosnowska et al. PTLO (2024). Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość 2024. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. *Medycyna Praktyczna* wyd. specj. (wrzesień 2024):1–116.
9. Wadden TA, Chao AM, Machineni S, Kushner R, Ard J, Srivastava G, Halpern B, Zhang S, Chen J, Bunck MC, Ahmad NN, Forrester T. (2023) Tirzepatide after intensive lifestyle intervention in adults with overweight or obesity: the SURMOUNT-3 phase 3 trial. *Nat Med* 29(11):2909–2918.
10. ChPL Mounjaro (INN-tirzepatide). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/mounjaro-epar-product-information_pl.pdf) (4.12.2024).
11. NIK. (2024) Informacja o wynikach kontroli. Profilaktyka i leczenie otyłości u osób dorosłych. Dostęp: <https://www.nik.gov.pl/plik/id,28874,vp,31705.pdf> (9.4.2024).
12. (2022) Polskie Stowarzyszenie Diabetyków: Już są! Najnowsze leki i technologie dla polskich pacjentów z cukrzycą. Dostęp: <https://diabetyk.org.pl/juz-sa-najnowsze-leki-i-technologie-dla-polskich-pacjentow-z-cukrzyca/> (16.1.2024).
13. Eurostat. Overweight and obesity - BMI statistics. Dostęp: [https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight\\_and\\_obesity\\_-\\_BMI\\_statistics](https://ec.europa.eu/eurostat/statistics-explained/index.php?title=Overweight_and_obesity_-_BMI_statistics) (20.9.2023).
14. Fakty i liczby, demografia UE | Unia Europejska. Dostęp: [https://european-union.europa.eu/principles-countries-history/key-facts-and-figures/life-eu\\_pl](https://european-union.europa.eu/principles-countries-history/key-facts-and-figures/life-eu_pl) (3.10.2023).
15. Ritchie H, Roser M. (2017) Obesity. Dostęp: <https://ourworldindata.org/obesity> (3.10.2023).
16. GUS. Odsetek osób w wieku powyżej 15 lat według indeksu masy ciała (BMI). Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/zdrowie/zdrowie/odsetek-osob-w-wieku-powyzej-15-lat-wedlug-indeksu-masy-ciala-bmi,23,1.html> (27.9.2023).
17. GUS. Polska w liczbach 2020. Dostęp: <https://stat.gov.pl/obszary-tematyczne/inne-opracowania/inne-opracowania-zbiorcze/polska-w-liczbach-2020,14,13.html> (4.10.2023).
18. Stepaniak U, Micek A, Waśkiewicz A. (2016) Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in Poland. 126(9):662–671.
19. [REDACTED]
20. Morton et al. (2006) Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443(7109):289–295.
21. Blüher M. (2019) Obesity: global epidemiology and pathogenesis. *Nature Reviews Endocrinology* 15(5):288–298.
22. Schwartz et al. (2017) Obesity Pathogenesis: An Endocrine Society Scientific Statement. *Endocrine Reviews* 38(4):267–296.
23. MacLean et al. (2011) Biology's response to dieting: the impetus for weight regain. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology* 301(3):R581–R600.

24. English et al. (2002) Food Fails to Suppress Ghrelin Levels in Obese Humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 87(6):2984–2987.
25. Horie et al. (2011) New Specific Equation to Estimate Resting Energy Expenditure in Severely Obese Patients. *Obesity* 19(5):1090–1094.
26. Anthony et al. (2006) Attenuation of Insulin-Evoked Responses in Brain Networks Controlling Appetite and Reward in Insulin Resistance: The Cerebral Basis for Impaired Control of Food Intake in Metabolic Syndrome? *Diabetes* 55(11):2986–2992.
27. Kullmann et al. (2015) Selective Insulin Resistance in Homeostatic and Cognitive Control Brain Areas in Overweight and Obese Adults. *Diabetes Care* 38(6):1044–1050.
28. Theilade et al. (2021) An overview of obesity mechanisms in humans: Endocrine regulation of food intake, eating behaviour and common determinants of body weight. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 23(S1):17–35.
29. Heni et al. (2015) Impaired insulin action in the human brain: causes and metabolic consequences. *Nature Reviews Endocrinology* 11(12):701–711.
30. Medycyna Praktyczna. Nadwaga i otyłość u dorosłych. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/246952> (21.9.2023).
31. Olszanecka-Glinianowicz et al. (2023) Obesity in Adults: Position Statement of Polish Association for the Study on Obesity, Polish Association of Endocrinology, Polish Association of Cardiodiabetology, Polish Psychiatric Association, Section of Metabolic and Bariatric Surgery of the Association of Polish Surgeons, and the College of Family Physicians in Poland. *Nutrients* 15(7):1641.
32. Najafi et al. (2020) Socioeconomic - related inequalities in overweight and obesity: findings from the PERSIAN cohort study. *BMC Public Health* 20:.
33. Medycyna Praktyczna. Otyłość - informacje ogólne: czynniki ryzyka, przyczyny otyłości i konsekwencje zdrowotne. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/259332> (8.9.2023).
34. CBOS. (2018) Aktywność fizyczna Polaków. Dostęp: [https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2018/K\\_125\\_18.PDF](https://www.cbos.pl/SPISKOM.POL/2018/K_125_18.PDF) (21.9.2023).
35. NIZP PZH. (2021) Niedostateczny poziom aktywności fizycznej w Polsce jako zagrożenie i wyzwanie dla zdrowia publicznego – Raport Komitetu Zdrowia Publicznego Polskiej Akademii Nauk - NIZP PZH - PIB. Dostęp: <https://www.pzh.gov.pl/niedostateczny-poziom-aktywnosci-fizycznej-w-polsce-jako-zagrozenie-i-wyzwanie-dla-zdrowia-publicznego-raport-komitetu-zdrowia-publicznego-polskiej-akademii-nauk/>, <https://www.pzh.gov.pl/niedostateczny-poziom-aktywnosci-fizycznej-w-polsce-jako-zagrozenie-i-wyzwanie-dla-zdrowia-publicznego-raport-komitetu-zdrowia-publicznego-polskiej-akademii-nauk/> (22.9.2023).
36. Medycyna Praktyczna. Czynniki ryzyka nadwagi i otyłości. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/292769> (21.9.2023).
37. NFZ. (2019) Cukier, otyłość – konsekwencje Przegląd literatury, szacunki dla Polski. Dostęp: <https://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/prezentacja-raportu-cukier-otylosc-konsekwencje,7296.html> (22.9.2023).
38. Malik V, Pan A, Willett W, Hu F. (2013) Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis. *Am J Clin Nutr* (98):1084–102.
39. WHO. (2022) WHO European Regional Obesity Report 2022. Dostęp: <https://www.who.int/europe/publications/i/item/9789289057738> (18.9.2023).
40. NIZP PZH. (2022) Raport: Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania - NIZP PZH - PIB. Dostęp: <https://www.pzh.gov.pl/raport-sytuacja-zdrowotna-ludnosci-polski-i-jej-uwarunkowania/> (22.9.2023).
41. Juruć A, Bogdański P. (2011) Osobowość w rozmiarze XXL. Psychologiczne czynniki ryzyka otyłości. 2(1):34–42.
42. Sumithran P, Proietto J. (2013) The defence of body weight: a physiological basis for weight regain after weight loss. *Clinical Science* 124(4):231–241.
43. Męćzekalski B, Czyżyk A, Warenik-Szymankiewicz A. (2008) Rola genów w powstawaniu otyłości. Współczesne poglądy, patogeneza, aspekty kliniczne. *Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii* 5(1):27–37.
44. Medycyna Praktyczna. Predyspozycja genetyczna do wystąpienia otyłości. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/174691> (13.10.2023).
45. Nowa Genetyka. (2022) Otyłość- czy jest zapisana w genach? Dostęp: <https://nowagenetyka.pl/czy-otylosc-jest-zapisana-w-genach/> (18.9.2023).
46. Bristol U of. 2007: genes obesity risk | Avon Longitudinal Study of Parents and Children | University of Bristol. University of Bristol Dostęp: <https://www.bristol.ac.uk/alspac/news/2007/39.html> (25.9.2023).
47. Wu F-Y, Yin R-X. (2022) Recent progress in epigenetics of obesity. *Diabetology & Metabolic Syndrome* 14(1):171.
48. Pokrywka M. Metylacja DNA a otyłość prosta | Postępy Higieny i Medycyny Doświadczalnej. Dostęp: <https://phmd.pl/resources/html/article/details?id=56059&language=pl> (13.10.2023).

49. Rosenzweig JL, Bakris GL, Berglund LF, Hivert M-F, Horton ES, Kalyani RR, Murad MH, Vergès BL. (2019) Primary Prevention of ASCVD and T2DM in Patients at Metabolic Risk: An Endocrine Society\* Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 104(9):3939–3985.
50. Dżygadło B, Łepecka-Klusek C, Pilewski B. (2012) Wykorzystanie analizy impedancji bioelektrycznej w profilaktyce i leczeniu nadwagi i otyłości. *Probl Hig Epidemiol* 93(2):274–280.
51. Pedersen MH, Bøgelund M, Dirksen C, Johansen P, Jørgensen NB, Madsbad S, Pantin UH. (2022) The prevalence of comorbidities in Danish patients with obesity – A Danish register-based study based on data from 2002 to 2018. *Clinical Obesity* 12(5):e12542.
52. Bąk-Sosnowska et al. (2022) PTLO (2022) Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na otyłość. Stanowisko Polskiego Towarzystwa Leczenia Otyłości. *Medycyna Praktyczna* wyd. specjalne:1–87.
53. Yu H, Ho M, Liu X, Yang J, Chau PH, Fong DYT. (2022) Association of weight status and the risks of diabetes in adults: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Obes* 46(6):1101–1113.
54. Yashi K, Daley SF. Obesity and Type 2 Diabetes *StatPearls* Treasure Island (FL) 2023.
55. Lingvay I, Sumithran P, Cohen RV, Le Roux CW. (2022) Obesity management as a primary treatment goal for type 2 diabetes: time to reframe the conversation. *The Lancet* 399(10322):394–405.
56. Kleinrok A, Głowa B. (2015) Otyłość i jej znaczenie w chorobach układu krążenia Cz. 1. Otyłość jako czynnik ryzyka. *Prz Med Univ Rzesz Inst Leków* 13(2):165–172.
57. Adamczak M, Gojowy D, Więcek A. (2014) Nadciśnienie tętnicze związane z otyłością. *Arterial Hypertension* 18(4):224–236.
58. Landi F, Calvani R, Picca A, Tosato M, Martone AM, Ortolani E, Sisto A, D'Angelo E, Serafini E, Desideri G, Fuga MT, Marzetti E. (2018) Body Mass Index is Strongly Associated with Hypertension: Results from the Longevity Check-Up 7+ Study. *Nutrients* 10(12):1976.
59. Gelber R, Gaziano J, Manson J, Buring J, Sesso H. (2007) A Prospective Study of Body Mass Index and the Risk of Developing Hypertension in Men. *American Journal of Hypertension* 20(4):370–377.
60. Harris TB, Launer LJ, Madans J, Feldman JJ. (1997) Cohort study of effect of being overweight and change in weight on risk of coronary heart disease in old age. *BMJ* 314(7097):1791–1791.
61. Cho E, Manson JE, Stampfer MJ, Solomon CG, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, Hu FB. (2002) A Prospective Study of Obesity and Risk of Coronary Heart Disease Among Diabetic Women. *Diabetes Care* 25(7):1142–1148.
62. Kenchaiah S, Evans JC, Levy D, Wilson PWF, Benjamin EJ, Larson MG, Kannel WB, Vasan RS. (2002) Obesity and the Risk of Heart Failure. *N Engl J Med* 347(5):305–313.
63. Tsang TSM, Barnes ME, Miyasaka Y, Cha SS, Bailey KR, Verzosa GC, Seward JB, Gersh BJ. (2008) Obesity as a risk factor for the progression of paroxysmal to permanent atrial fibrillation: a longitudinal cohort study of 21 years. *European Heart Journal* 29(18):2227–2233.
64. Strazullo P, D'Elia L, Cairella G. (2010) Nadwaga i otyłość a zapadalność na udar mózgu. Metaanaliza badań prospektywnych z udziałem dwóch milionów osób. *Neurologia po Dyplomie* 5(5):25–35.
65. Kuźmińska M, Marcinkowska-Suchowierska E. (2013) Otyłość a obturacyjny bezdech senny. *Postępy Nauk Medycznych* XXVI(5B):9–13.
66. Kania A, Celejewska-Wójcik N, Polok K. (2023) Diagnostyka i leczenie obturacyjnego bezdechu sennego (OBS) - podsumowanie wytycznych NICE i Royal College of Physicians. Cz. 1. Diagnostyka. *Medycyna Praktyczna* (3):38–46.
67. Dobosiewicz M, Sienkiewicz W, Małyszka P. (2010) Czynniki ryzyka obturacyjnego bezdechu sennego w grupie chorych ze stabilną niewydolnością serca a wskaźnik bezdechu/spłyconego oddechu oceniany metodą holterowską. *Folia Cardiologica Excerpta* 5(3):109–113.
68. Mejza. Obturacyjny bezdech senny - przyczyny, objawy, leczenie. Dostęp: <http://www.mp.pl/social/article/74636> (17.10.2023).
69. Rössner S, Lagerstrand L, Persson HE, Sachs C. (1991) The sleep apnoea syndrome in obesity: risk of sudden death. *Journal of Internal Medicine* 230(2):135–141.
70. NIH. Obesity and cancer. Dostęp: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet> (13.11.2023).
71. Petrelli F, Cortellini A, Indini A, Tomasello G, Ghidini M, Nigro O, Salati M, Dottorini L, Iaculli A, Varricchio A, Rampulla V, Barni S, Cabiddu M, Bossi A, Ghidini A, et al. (2021) Association of Obesity With Survival Outcomes in Patients With Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open* 4(3):e213520.
72. Tuminah T, Cusmarah C. (2023) Meta-Analysis: Association of Obesity with Incidence of Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS). *PICNHS* 4(1):223–228.
73. Lim SS, Norman RJ, Davies MJ, Moran LJ. (2013) The effect of obesity on polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis: Obesity and central obesity in PCOS. *Obes Rev* 14(2):95–109.

74. Rich-Edwards JW, Goldman MB, Willett WC, Hunter DJ, Stampfer MJ, Colditz GA, Manson JE. (1994) Adolescent body mass index and infertility caused by ovulatory disorder. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 171(1):171–177.
75. Van Der Steeg JW, Steures P, Eijkemans MJC, Habbema JDF, Hompes PGA, Burggraaff JM, Oosterhuis GJE, Bossuyt PMM, Van Der Veen F, Mol BWJ. (2007) Obesity affects spontaneous pregnancy chances in subfertile, ovulatory women. *Human Reproduction* 23(2):324–328.
76. Sermondade N, Huberlant S, Bourhis-Lefebvre V, Arbo E, Gallot V, Colombani M, Fréour T. (2019) Female obesity is negatively associated with live birth rate following IVF: a systematic review and meta-analysis. *Human Reproduction Update* 25(4):439–451.
77. Van Hulsteijn LT, Pasquali R, Casanueva F, Haluzik M, Ledoux S, Monteiro MP, Salvador J, Santini F, Toplak H, Dekkers OM. (2020) Prevalence of endocrine disorders in obese patients: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology* 182(1):11–21.
78. Pizzol D, Smith L, Fontana L, Caruso MG, Bertoldo A, Demurtas J, McDermott D, Garolla A, Grabovac I, Veronese N. (2020) Associations between body mass index, waist circumference and erectile dysfunction: a systematic review and META-analysis. *Rev Endocr Metab Disord* 21(4):657–666.
79. Zheng H, Chen C. (2015) Body mass index and risk of knee osteoarthritis: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *BMJ Open* 5(12):e007568.
80. Jiang L, Rong J, Wang Y, Hu F, Bao C, Li X, Zhao Y. (2011) The relationship between body mass index and hip osteoarthritis: A systematic review and meta-analysis. *Joint Bone Spine* 78(2):150–155.
81. Pinto KRD, Feckingham CM, Hirakata VN. (2021) Obesity as a predictive factor for chronic kidney disease in adults: systematic review and meta-analysis. *Braz J Med Biol Res* 54(4):e10022.
82. Shang X, Fu Y, Jin X, Wang C, Wang P, Guo P, Wang Y, Yan S. (2023) Association of overweight, obesity and risk of urinary incontinence in middle-aged and older women: a meta epidemiology study. *Front. Endocrinol.* 14:1220551.
83. Emami E, Heidari-Soureshjani S, Oroojeni Mohammadjavad A, Sherwin CM. (2023) Obesity and the Risk of Developing Kidney Stones: A Systematic Review and Meta-analysis. *Iran J Kidney Dis* 1(2):63–72.
84. Aune D, Mahamat-Saleh Y, Norat T, Riboli E. (2018) Body fatness, diabetes, physical activity and risk of kidney stones: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Epidemiol* 33(11):1033–1047.
85. Stożek-Tutro A., Monica M., Ryś P., Wiczyńska A., Janiszewska K. (2024) Choroba otyłościowa - wyzwania społeczne, kliniczne i ekonomiczne. Eli Lilly Dostęp: [https://downloads.ctfassets.net/v1vf15d9jt52/1niOnZJvIGclxMJx1VN8Po/ac593c25a8343528fd8f688f82b544d4/PL\\_Lilly\\_Poland\\_Systemic\\_report\\_\\_\\_Obesity.pdf](https://downloads.ctfassets.net/v1vf15d9jt52/1niOnZJvIGclxMJx1VN8Po/ac593c25a8343528fd8f688f82b544d4/PL_Lilly_Poland_Systemic_report___Obesity.pdf) (23.12.2024).
86. Vesikansa A, Mehtälä J, Jokelainen J, Mutanen K, Lundqvist A, Laatikainen T, Ylisaukko-oja T, Saukkonen T, Pietiläinen KH. (2022) The association of body mass index with quality of life and working ability: a Finnish population-based study. *Qual Life Res* 31(2):413–423.
87. Sobczak K, Leonciuk K. (2019) Raport z badań. „Analiza doświadczeń pacjentów chorych na otyłość w kontaktach z personelem medycznym”. Gdański Uniwersytet Medyczny. Zakład Socjologii Medycyny i Patologii Społecznej Dostęp: [https://od-waga.org.pl/wp-content/uploads/2020/02/OD-WAGA-GUMED\\_RAPORT\\_BADANIE\\_Relacje\\_pacjentow\\_z\\_otyloscia\\_w\\_relacjach\\_z\\_personelem\\_medycznym.pdf](https://od-waga.org.pl/wp-content/uploads/2020/02/OD-WAGA-GUMED_RAPORT_BADANIE_Relacje_pacjentow_z_otyloscia_w_relacjach_z_personelem_medycznym.pdf) (15.1.2024).
88. Sarwer DB, Polonsky HM. (2016) The Psychosocial Burden of Obesity. *Endocrinol Metab Clin North Am* 45(3):677–688.
89. Ul-Haq Z, Smith DJ, Nicholl BI, Cullen B, Martin D, Gill JM, Evans J, Roberts B, Deary IJ, Gallacher J, Hotopf M, Craddock N, Mackay DF, Pell JP. (2014) Gender differences in the association between adiposity and probable major depression: a cross-sectional study of 140,564 UK Biobank participants. *BMC Psychiatry* 14:153.
90. Angelantonio ED, Bhupathiraju SN, Wormser D, Gao P, Kaptoge S, Gonzalez AB de, Cairns BJ, Huxley R, Jackson CL, Joshy G, Lewington S, Manson JE, Murphy N, Patel AV, Samet JM, et al. (2016) Body-mass index and all-cause mortality: individual-participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *The Lancet* 388(10046):776–786.
91. Bogłowska-Stieblich A, Tałała M. (2013) Otyłość a choroby układu sercowo-naczyniowego. *Borgis - Postępy Nauk Medycznych* 5b:19–25.
92. OECD. (2019) The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention. OECD Dostęp: [https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/the-heavy-burden-of-obesity\\_67450d67-en](https://www.oecd-ilibrary.org/social-issues-migration-health/the-heavy-burden-of-obesity_67450d67-en) (20.10.2023).
93. Klusiewicz M, Krawczyk A, Wilska H. (2021) Otyłość - epidemia XXI wieku. Fundacja Republikańska Dostęp: <https://fundacjarepublikanska.org/wp-content/uploads/2021/07/RAPORT-OTYLOSC-do-internetu.pdf> (18.10.2023).
94. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Powis J, Ralston J, Wilding J. (2022) Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for 161 countries. *BMJ Glob Health* 7(9):e009773.

95. Okunogbe A, Nugent R, Spencer G, Ralston J, Wilding J. (2021) Economic impacts of overweight and obesity: current and future estimates for eight countries. *BMJ Glob Health* 6(10):e006351.
96. Portal Statystyczny ZUS. Absencja chorobowa z tytułu choroby własnej osób ubezpieczonych w ZUS. Dostęp: <https://psz.zus.pl/kategorie/absencja-chorobowa/absencja-chorobowa-z-tytułu-choroby-wlasnej-osob-ubezpieczonych-w-zus> (13.10.2023).
97. Gałązka-Sobotka M, Gryglewicz J (red.). (2020) Model kompleksowej opieki nad pacjentem chorym na otyłość ołbrzymią leczoną chirurgicznie. Insytut Zarządzania w Ochronie Zdrowia Dostęp: [https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user\\_upload/user\\_upload/Raport\\_otylos\\_c\\_\\_\\_30.06.21.pdf](https://izwoz.lazarski.pl/fileadmin/user_upload/user_upload/Raport_otylos_c___30.06.21.pdf) (18.10.2023).
98. Foreman KJ, Marquez N, Dolgert A, Fukutaki K, Fullman N, McGaughey M, Pletcher MA, Smith AE, Tang K, Yuan C-W, Brown JC, Friedman J, He J, Heuton KR, Holmberg M, et al. (2018) Forecasting life expectancy, years of life lost, and all-cause and cause-specific mortality for 250 causes of death: reference and alternative scenarios for 2016-40 for 195 countries and territories. *Lancet* 392(10159):2052–2090.
99. Charakterystyka produktu leczniczego Xenical (orlistat). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/xenical-epar-product-information_pl.pdf) (27.11.2023).
100. Charakterystyka produktu leczniczego Mysimba (chlorowodorek naltreksonu / chlorowodorek bupropionu). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171208139423/anx\\_139423\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171208139423/anx_139423_pl.pdf) (27.11.2023).
101. Coskun T, Sloop KW, Loghin C, Alsina-Fernandez J, Urva S, Bokvist KB, Cui X, Briere DA, Cabrera O, Roell WC, Kuchibhotla U, Moyers JS, Benson CT, Gimeno RE, D'Alessio DA, et al. (2018) LY3298176, a novel dual GIP and GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus: From discovery to clinical proof of concept. *Mol Metab* 18:3–14.
102. Shanlikian G. (2024) Tirzepatide. Dostęp: <https://www.genemedics.com/tirzepatide> (23.12.2024).
103. Li X, Hu X, Fu C, Han L, Xie M, Ouyang S. (2023) Efficacy and Safety of One Anastomosis Gastric Bypass Versus Roux-en-Y Gastric Bypass for Obesity: a Meta-analysis and Systematic Review. *OBES SURG* 33(2):611–622.
104. Wróbel P. (2023) Eksperti o najpoważniejszych czynnikach chorób cywilizacyjnych. Dewastują zdrowie, choć można je ograniczyć. Dostęp: <https://www.rynekzdrowia.pl/Serwis-Choroby-Pluc/Eksperti-o-najpoważniejszych-czynnikach-chorob-cywilizacyjnych-Dewastuja-zdrowie-choc-mozna-je-ograniczyc,251542,1022.html> (17.1.2024).
105. Tack J, Deloose E. (2014) Complications of bariatric surgery: Dumping syndrome, reflux and vitamin deficiencies. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology* 28(4):741–749.
106. Małczak P., Major P. MP (2023). Leczenie otyłości – gdy nie wystarczą dieta i zmiany stylu życia ani farmakoterapia. Dostęp: <https://www.mp.pl/nadwaga-i-otylosc/baza-wiedzy/bariatria/314755,leczenie-otylosci-gdy-nie-wystarczaja-dieta-i-zmiany-stylu-zycia-ani-farmakoterapia> (23.12.2024).
107. EMA (2016). Guideline on clinical evaluation of medicinal products used in weight management (EMA/CHMP/311805/2014). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-management-revision-1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-evaluation-medicinal-products-used-weight-management-revision-1_en.pdf) (7.11.2024).
108. Horn DB, Almandoz JP, Look M. (2022) What is clinically relevant weight loss for your patients and how can it be achieved? A narrative review. *Postgraduate Medicine* 134(4):359–375.
109. Ryan DH, Yockey SR. (2017) Weight Loss and Improvement in Comorbidity: Differences at 5%, 10%, 15%, and Over. *Current Obesity Reports* 6(2):187–194.
110. Law MR, Morris JK, Wald NJ. (2009) Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ* 338:b1665.
111. Silverman et al. (2016) Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 316(12):1289–1297.
112. Baigent et al. (2005) Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90 056 participants in 14 randomised trials of statins. *The Lancet* 366(9493):1267–1278.
113. Navarese et al. (2018) Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 319(15):1566–1579.
114. Marston et al. (2019) Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes. *Circulation* 140(16):1308–1317.
115. NICE. (2014) Overview | Obesity: identification, assessment and management | Guidance | NICE. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg189> (17.11.2023).
116. NICE (2024). Tirzepatide for managing overweight and obesity [ID6179]. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/gid-ta11156/documents/html-content-8> (7.11.2024).
117. NICE (2023). Semaglutide for managing overweight and obesity. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta875> (14.11.2024).

118. NICE. (2017) Naltrexone–bupropion for managing overweight and obesity. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta494/chapter/1-Recommendations> (18.5.2026).
119. NICE. (2026) Overweight and obesity management. Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng246> (18.5.2026).
120. Leigh Perreault, MDTirissa J Reid, MD. (2024) UpToDate: Obesity in adults: Drug therapy.
121. Leigh Perreault, MDTirissa J Reid, MD. (2026) UpToDate: Obesity in adults: Drug therapy.
122. Wharton S, Lau DCW, Vallis M, Sharma AM, Biertho L, Campbell-Scherer D, Adamo K, Alberga A, Bell R, Boulé N, Boyling E, Brown J, Calam B, Clarke C, Crowshoe L, et al. (2020) Obesity in adults: a clinical practice guideline. *CMAJ* 192(31):E875–E891.
123. Pedersen SD, Manjoo P, Dash S, Jain A, Pearce N, Poddar M. (2025) Pharmacotherapy for obesity management in adults: 2025 clinical practice guideline update. *CMAJ* 197(27):E797–E809.
124. Durrer Schutz D, Busetto L, Dicker D, Farpour-Lambert N, Pryke R, Toplak H, Widmer D, Yumuk V, Schutz Y. (2019) European Practical and Patient-Centred Guidelines for Adult Obesity Management in Primary Care. *Obesity Facts* 12(1):40–66.
125. Grunvald E, Shah R, Hernaez R, Chandar AK, Pickett-Blakely O, Teigen LM, Harindhanavudhi T, Sultan S, Singh S, Davitkov P, AGA Clinical Guidelines Committee. (2022) AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. *Gastroenterology* 163(5):1198–1225.
126. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 16 czerwca 2023 r. z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej z późn. zm. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20130001248/O/D20131248.pdf> (12.11.2024).
127. Zarządzenie Nr 79/2022/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie warunków zawarcia i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju podstawowa opieka zdrowotna z późn. zm. Dostęp: [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/349/Zarzadzenie-79\\_2022\\_DSOZ](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/349/Zarzadzenie-79_2022_DSOZ) (12.11.2024).
128. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 30 kwietnia 2025 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20250000584/O/D20250584.pdf> (18.5.2026).
129. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 6 listopada 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu ambulatoryjnej opieki specjalistycznej z późn. zm. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20130001413/O/D20131413.pdf> (12.11.2024).
130. Zarządzenie Nr 57/2023/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 marca 2023 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów o udzielanie świadczeń opieki zdrowotnej w rodzaju ambulatoryjna opieka specjalistyczna z późn. zm. Dostęp: [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarzadzenie-57\\_2023\\_DSOZ](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1753/Zarzadzenie-57_2023_DSOZ) (12.11.2024).
131. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 15 września 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20220001965> (12.11.2024).
132. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 9 października 2023 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230002226/O/D20232226.pdf> (18.5.2026).
133. Centrum Dietetyczne Online. Dostęp: <https://cdo.pzh.gov.pl/consultancy/#/app/login> (12.11.2024).
134. Diety NFZ. Dostęp: <https://diety.nfz.gov.pl/plany-zywniowe/ekspres> (12.11.2024).
135. Polska Grupa Uzdrowisk - Otyłość. Dostęp: <https://uzdrowiska-pgu.pl/otylosc> (13.11.2024).
136. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 23 grudnia 2020 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu rozporządzenia Ministra Zdrowia w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu rehabilitacji leczniczej z późn. zm. Dostęp: <https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20210000265/O/D20210265.pdf> (13.11.2024).
137. Zarządzenie nr 195/2020/DSOZ Prezesa NFZ z dnia 11 grudnia 2020 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzajach rehabilitacja lecznicza oraz programy zdrowotne w zakresie świadczeń - leczenie dzieci i dorosłych ze śpiączką z późn. zm. Dostęp: [https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1505/Zarzadzenie-195\\_2020\\_DSOZ](https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/1505/Zarzadzenie-195_2020_DSOZ) (13.11.2024).
138. Rejestr produktów leczniczych (RPL). Dostęp: <https://rejestr.ezdrowie.gov.pl/rpl/> (12.11.2024).
139. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-wrzesnia-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2025-r> (14.5.2026).
140. SMC (2025). Medicine advice - tirzepatide (Mounjaro). Dostęp: <https://scottishmedicines.org.uk/media/9388/tirzepatide-mounjaro-final-may-2024-amended-050624-140825-for-website.pdf> (13.5.2026).

141. (2025) Tirzepatide for managing overweight and obesity - technology appraisal guidance. NICE Dostęp: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta1026/resources/tirzepatide-for-managing-overweight-and-obesity-pdf-2973528337587397> (13.5.2026).
142. HAS (2025). MOUNJARO (tirzépátide) - Obésité. Dostęp: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3776029/fr/mounjaro-tirzepatide-obesite](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3776029/fr/mounjaro-tirzepatide-obesite) (13.5.2026).
143. CADTH (2025). Reimbursement Review: tirzepatide. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/tirzepatide-1> (13.5.2026).
144. CADTH (2026). Reimbursement Review: tirzepatide. Dostęp: <https://www.cda-amc.ca/tirzepatide-2> (14.5.2026).
145. MZ (2024). Mapy Potrzeb Zdrowotnych na lata 2022-2026 - AOS. Dostęp: <https://basiw.mz.gov.pl/mapy-informacje/mapa-2022-2026/analizy/ambulatoryjna-opieka-specjalistyczna/> (25.5.2026).
146. Ezdrowie (2026). Program profilaktyczny Moje Zdrowie w liczbach. Dostęp: <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/program-profilaktyczny-moje-zdrowie-w-liczbach> (25.5.2026).
147. MZ Informacja o zadaniach NPZ powierzonych na wnioski w latach 2021-2025. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/npz-2021-2025> (12.11.2024).
148. AOTMiT. (2016) Wytyczne oceny technologii medycznych. Dostęp: [https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913\\_Wytyczne\\_AOTMiT-1.pdf](https://www.aotm.gov.pl/wp-content/uploads/2020/07/20160913_Wytyczne_AOTMiT-1.pdf) (17.5.2017).
149. ChPL Ozempic (INN-semaglutide). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ozempic-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/ozempic-epar-product-information_pl.pdf) (26.7.2024).
150. ChPL Wegovy (INN-semaglutide). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240610162747/anx\\_162747\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2024/20240610162747/anx_162747_pl.pdf) (14.11.2024).
151. EMA (2024). Mounjaro - procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/mounjaro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/procedural-steps-after/mounjaro-epar-procedural-steps-taken-scientific-information-after-authorisation_en.pdf) (13.11.2024).
152. FDA (2023). Zepbound. Dostęp: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2024/217806Orig1s000Approv.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2024/217806Orig1s000Approv.pdf) (26.11.2024).
153. FDA (2026). FDA-Approved Drugs. Dostęp: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm> (18.5.2026).
154. Charakterystyka produktu leczniczego Alli (orlistat). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alli-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/alli-epar-product-information_pl.pdf) (28.11.2023).
155. Charakterystyka produktu leczniczego Saxenda (liraglutyd). Dostęp: [https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139439/anx\\_139439\\_pl.pdf](https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20171115139439/anx_139439_pl.pdf) (27.11.2023).
156. Charakterystyka produktu leczniczego Wegovy (semaglutyd). Dostęp: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/wegovy-epar-product-information_pl.pdf) (27.11.2023).

## 9. Spis tabel, rysunków i wykresów

### Spis tabel

|            |                                                                                                                                                                                                 |    |
|------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabela 1.  | Definicja populacji docelowej dla tirzepatydu .....                                                                                                                                             | 6  |
| Tabela 2.  | Wskazania rejestracyjne dotyczące stosowania farmakoterapii w leczeniu nadwagi u osób z chorobami współistniejącymi z BMI 27–29,9 kg/m <sup>2</sup> i oczekiwana siła działania leków [8] ..... | 8  |
| Tabela 3.  | Rodzaje zmian genetycznych związanych z otyłością [43, 44] .....                                                                                                                                | 22 |
| Tabela 4.  | Kryteria rozpoznania zwiększonego ryzyka metabolicznego <i>Endocrine Society</i> w 2019 r. [49] .....                                                                                           | 23 |
| Tabela 5.  | Zestawienie przykładowych powikłań choroby otyłościowej .....                                                                                                                                   | 30 |
| Tabela 6.  | Zestawienie wskaźników ryzyka/szansy rozwoju poszczególnych powikłań choroby otyłościowej [85] .....                                                                                            | 30 |
| Tabela 7.  | Zestawienie dokumentów zawierających wytyczne praktyki klinicznej dotyczących leczenia choroby otyłościowej .....                                                                               | 45 |
| Tabela 8.  | Podsumowanie wytycznych praktyki klinicznej dotyczących farmakologicznego leczenia choroby otyłościowej .....                                                                                   | 53 |
| Tabela 9.  | Podsumowanie statusu rejestracyjnego i refundacyjnego w Polsce .....                                                                                                                            | 58 |
| Tabela 10. | Podsumowanie rekomendacji finansowych agencji HTA dla tirzepatydu w leczeniu choroby otyłościowej .....                                                                                         | 59 |
| Tabela 11. | Szczegółowe zestawienie odnalezionych rekomendacji finansowych dla tirzepatydu w leczeniu choroby otyłościowej .....                                                                            | 59 |
| Tabela 12. | Liczba udzielonych porad przez Centrum Dietetyczne Online w latach 2021–2023 [147] .....                                                                                                        | 62 |
| Tabela 13. | Status refundacyjny w Polsce, leków stosowanych w leczeniu choroby otyłościowej [138, 139, 153] .....                                                                                           | 81 |
| Tabela 14. | Porównanie charakterystyk leków zarejestrowanych do leczenia otyłości [99, 100, 154–156] .....                                                                                                  | 83 |

### Spis rysunków

|             |                                                                                                                                 |    |
|-------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rysunek 1.  | Ocena stopnia odżywienia u osób dorosłych rasy kaukaskiej wg WHO [5] .....                                                      | 12 |
| Rysunek 2.  | Odsetek dorosłych z nadwagą lub chorobą otyłościową w 2016 roku na świecie [15] .....                                           | 13 |
| Rysunek 3.  | Nadwaga i choroba otyłościowa w Europie wg danych Eurostat (2019 r.) [13, 14] .....                                             | 14 |
| Rysunek 4.  | Odsetek zgonów związanych z chorobą otyłościową w 2019 roku na świecie [15] .....                                               | 14 |
| Rysunek 5.  | Rozpowszechnienie choroby otyłościowej z uwzględnieniem stadium nasilenia w Polsce w ramach badań WOBASZ i WOBASZ II [18] ..... | 15 |
| Rysunek 6.  | Szacowany trend rozwoju choroby otyłościowej w Polsce do 2035 r. według raportu Atlas Otyłości [1] .....                        | 16 |
| Rysunek 7.  | Homeostaza energetyczna oraz komunikacja neurohormonalna i hormonalna ośrodków głodu i sytości .....                            | 18 |
| Rysunek 8.  | Mechanizmy kompensacyjne sprzyjające nawrotowi choroby otyłościowej [42] .....                                                  | 21 |
| Rysunek 9.  | Wskaźnik talia-biodra (WHR) [50] .....                                                                                          | 24 |
| Rysunek 10. | Powikłania choroby otyłościowej [5] .....                                                                                       | 25 |
| Rysunek 11. | Ryzyko zachorowania na poszczególne nowotwory przy wzroście BMI o każde 5 kg/m <sup>2</sup> [7] 28 .....                        | 28 |
| Rysunek 12. | Wpływ choroby otyłościowej na ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny [90] .....                                                | 33 |
| Rysunek 13. | Koszty leczenia powikłań choroby otyłościowej w Polsce .....                                                                    | 36 |
| Rysunek 14. | Siła działania i powinowactwo tirzepatydu do receptorów GIP i GLP-1 [101] .....                                                 | 40 |
| Rysunek 15. | Mechanizm działania tirzepatydu [102] .....                                                                                     | 40 |

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Rysunek 16. Przykładowe cele choroby otyłościowej wg PTLO [8] .....                              | 46 |
| Rysunek 17. Algorytm postępowania terapeutycznego wg wytycznych PTLO [8] .....                   | 48 |
| Rysunek 18. Zestawienie schematów terapeutycznych stanowiących interwencję oraz komparator ..... | 68 |

## Spis wykresów

|                                                                                                                      |    |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Wykres 1. Liczba osób z nadwagą lub chorobą otyłościową (dorośli i dzieci w wieku $\geq 5$ lat) na świecie [1] ..... | 13 |
| Wykres 2. Czynniki determinujące chorobę otyłościową [32] .....                                                      | 19 |
| Wykres 3. Koszty choroby otyłościowej [94, 95] .....                                                                 | 34 |

## Aneks A.

### A.1. Szczegółowy status rejestracyjny i refundacyjny

Tabela 13.  
Status refundacyjny w Polsce, leków stosowanych w leczeniu choroby otyłościowej [138, 139, 153]

| Substancja czynna       | Nazwa leku                 | Podmiot odpowiedzialny   | Wskazanie rejestracyjne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Postać (dawka)                                                         | KD | Refundacja (odpłatność) |
|-------------------------|----------------------------|--------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------|
| <b>Analog GIP/GLP-1</b> |                            |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                        |    |                         |
| Tirzepatyd              | Mounjaro /Mounjaro KwikPen | Eli Lilly Nederland B.V. | Produkt leczniczy Mounjaro jest wskazany w uzupełnieniu diety o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonej aktywności fizycznej w celu kontroli masy ciała, w tym utraty i utrzymania masy ciała, u osób dorosłych z początkowym BMI wynoszącym $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (otyłość) BMI 27-30 $\text{kg/m}^2$ z współistniejącą co najmniej jedną chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała (np. nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny, choroba układu sercowo-naczyniowego, stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2).                                                                                                                                                                                                                                                                   | Roztwór do wstrzykiwań we wstrzykiwaczu (2,5/ 7,5/10/12,5/15 mg)       | Rp | NIE (100%)              |
| <b>Analogi GLP-1</b>    |                            |                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                        |    |                         |
| Liraglutyd              | Saxenda                    | Novo Nordisk A/S         | Produkt leczniczy Saxenda jest wskazany do stosowania wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała u dorosłych pacjentów, u których początkowa wartość wskaźnika masy ciała (ang. BMI, Body Mass Index) wynosi: $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ (otyłość), lub $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ do $< 30 \text{ kg/m}^2$ (nadwaga) z przynajmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała, taką jak zaburzenia gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia lub obturacyjny bezdech senny. Należy przerwać leczenie, jeżeli po 12 tygodniach stosowania produktu Saxenda w dawce 3,0 mg na dobę u pacjenta nie stwierdzono zmniejszenia początkowej masy ciała o co najmniej 5% | Roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (6mg/ml) | Rp | NIE (100%)              |

| Substancja czynna                               | Nazwa leku                 | Podmiot odpowiedzialny                | Wskazanie rejestracyjne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | Postać (dawka)                                                                       | KD | Refundacja (odpłatność) |
|-------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|----|-------------------------|
| <b>Semaglutyd</b>                               | <b>Wegovy</b>              | Novo Nordisk A/S                      | Produkt leczniczy <b>Wegovy</b> jest wskazany do stosowania wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonym wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała, w tym, w celu zmniejszenia i utrzymania masy ciała u dorosłych pacjentów, u których początkowa wartość wskaźnika masy ciała (ang. BMI, Body Mass Index) wynosi: $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (otyłość) lub $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> do $< 30$ kg/m <sup>2</sup> (nadwaga) z co najmniej jednym współistniejącym schorzeniem związanym z nieprawidłową masą ciała, np. zaburzenia gospodarki węglowodanowej (stan przedcukrzycowy lub cukrzyca typu 2), nadciśnienie tętnicze, dyslipidemia, obturacyjny bezdech senny lub choroba sercowo-naczyniowa | Roztwór do wstrzykiwań w fabrycznie napełnionym wstrzykiwaczu (0,25/0,5/1/1,7/2,4mg) | Rp | NIE (100%)              |
| <b>Orforglipron</b>                             | <b>Foundayo</b>            | bd                                    | Brak rejestracji w Europie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | ND                                                                                   | ND | ND                      |
| <b>Pozostałe opcje z zakresu farmakoterapii</b> |                            |                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                      |    |                         |
| <b>Orlistat</b>                                 | <b>Xenical</b>             | CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH         | Xenical stosuje się jednocześnie z umiarkowaniem niskokaloryczną dietą w leczeniu pacjentów z otyłością, z indeksem masy ciała (BMI) równym lub większym niż 30 kg/m <sup>2</sup> pc. lub pacjentów z nadwagą - z indeksem masy ciała (BMI) równym lub większym niż 28 kg/m <sup>2</sup> pc. z występującymi równocześnie czynnikami ryzyka.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kapsułka twarda (120mg)                                                              | Rp | NIE (100%)              |
|                                                 | <b>Alli (Orlistat GSK)</b> | GlaxoSmithKline Dungarvan Ltd.        | Produkt <b>Alli</b> stosuje się jako środek zmniejszający masę ciała u osób dorosłych z nadwagą (wskaźnik masy ciała, BMI, $\geq 28$ kg/m <sup>2</sup> ), powinien on być przyjmowany jednocześnie z umiarkowaniem niskokaloryczną dietą o zmniejszonej zawartości tłuszczu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Kapsułka twarda (60mg)                                                               |    |                         |
| <b>Naltrekson / bupropion</b>                   | <b>Mysimba</b>             | Orexigen Therapeutics Ireland Limited | Produkt leczniczy <b>Mysimba</b> jest wskazany do stosowania jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej w celu obniżenia masy ciała u pacjentów dorosłych (w wieku $\geq 18$ lat) z wyjściową wartością wskaźnika masy ciała (BMI, body mass index) wynoszącą: $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (otyłość), $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> do $< 30$ kg/m <sup>2</sup> (nadwaga), jeśli u pacjenta występuje jedna lub więcej chorób związanych z otyłością (np. cukrzyca typu 2, dyslipidemia, wyrównane nadciśnienie tętnicze).                                                                                                                                                             | Tabletki o przedłużonym uwalnianiu (8mg + 90mg)                                      | Rp | NIE (100%)              |

| Substancja czynna    | Nazwa leku          | Podmiot odpowiedzialny | Wskazanie rejestracyjne                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Postać (dawka)                                                                                      | KD  | Refundacja (odpłatność) |
|----------------------|---------------------|------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------|
| Fentermina-topiramat | Qsiva <sup>a</sup>  | Vivus BV               | Produkt leczniczy <b>Qsiva</b> , jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności oraz aktywności fizycznej, jest wskazany do kontroli masy ciała u pacjentów dorosłych z początkowym wskaźnikiem masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) wynoszącym:<br>• $\geq 30$ kg/m <sup>2</sup> (otyłość) lub<br>• $\geq 27$ kg/m <sup>2</sup> (nadwaga) ze związanymi z masą ciała chorobami współistniejącymi, takimi jak nadciśnienie tętnicze, cukrzyca typu 2 lub dyslipidemia. | Kapsułki o zmodyfikowanym uwalnianiu (3,75 mg + 23mg/7,5 mg + 46 mg/11,25 mg + 69 mg/15 mg + 92 mg) | Rpz | NIE (100%)              |
| Fentermina           | Adipex-P<br>Lomaira | bd                     | Brak rejestracji w Europie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | ND                                                                                                  | ND  | ND                      |

Stan na październik 2025 r.

ND – niedostępne w Polsce, KD – kategoria dostępności;

a) EMA odmówiła wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu. Produkt posiada ważne dopuszczenie do obrotu na terenie Polski wg danych URPL.

## A.2. Podsumowanie charakterystyki leków zarejestrowanych do leczenia choroby otyłościowej

Tabela 14.

Porównanie charakterystyk leków zarejestrowanych do leczenia otyłości [99, 100, 154–156]

| Orlistat                                                                                                                  | Naltrekson + bupropion                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Analogi GLP-1                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                 | Analogi receptora GLP-1/GIP                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Liraglutyd                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Semaglutyd      | Tirzepatyd                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Wskazanie                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Leczenie pacjentów z otyłością (BMI ≥30 kg/m2) lub nadwagą (BMI ≥28 kg/m2) z występującymi równocześnie czynnikami ryzyka | Stosowany jako uzupełnienie diety o obniżonej kaloryczności i zwiększonej aktywności fizycznej w celu obniżenia masy ciała u pacjentów dorosłych ( w wieku >18 lat) z wyjściową wartością BMI wynoszącą ≥30 kg/m2 (otyłość), ≥27 do <30 kg/m2 (nadwaga), jeśli u pacjenta występuje jedna lub więcej chorób związanych z otyłością. | Stosowane wraz z dietą o obniżonej wartości kalorycznej i wysiłkiem fizycznym w celu kontroli masy ciała u dorosłych pacjentów, u których początkowa wartość BMI wynosi ≥30 kg/m2 (otyłość) lub ≥27 do <30 kg/m2 (nadwaga) z przynajmniej jedną chorobą współistniejącą związaną z nieprawidłową masą ciała. |                 | Wskazany w uzupełnieniu diety o obniżonej wartości kalorycznej i zwiększonej aktywności fizycznej w celu kontroli masy ciała, w tym utraty i utrzymania masy ciała, u osób dorosłych z początkowym BMI wynoszącym: ≥30 kg/m2 (otyłość) lub ≥27 do <30 kg/m2 z współistniejącą co najmniej jedną chorobą związaną z nieprawidłową masą ciała. |
| Data rejestracji                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Lipiec 1998 r.                                                                                                            | Marzec 2015 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Marzec 2015 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Styczeń 2022 r. | Grudzień 2023 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

| Orlistat                                                                                                                                      | Naltrekson + bupropion                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Analogi GLP-1                                                                                                                                                        |                                                                              | Analogi receptora GLP-1/GIP                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Liraglutyd                                                                                                                                                           | Semaglutyd                                                                   | Tirzepatyd                                                                                                                                                                                  |
| Mechanizm działania                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                      |                                                                              |                                                                                                                                                                                             |
| Hamowanie hydrolizy trójglicerydów do wolnych kwasów tłuszczowych i monoglicerydów, co zmniejsza wchłanianie tłuszczu z przewodu pokarmowego  | Bupropion nasila uczucie sytości poprzez zwiększone wytwarzane i uwalnianie melanotropiny- $\alpha$ i $\beta$ -endorfiny z jądra łukowego, natomiast naltrekson poprzez blokowanie receptorów opioidowych $\mu$ , przerywa hamujące zasadzenie ujemnego sprzężenia zwrotnego działanie $\beta$ -endorfiny, co wydłuża aktywację neuronów wydzielających melanotropinę- $\alpha$                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Stymulacja wydzielania insuliny i hamowanie wytwarzania glukagonu, spowalnianie opróżniania żołądka oraz wzmacnianie uczucia sytości, co ogranicza potrzebę jedzenia |                                                                              | Wpływają na zmniejszenie spożycia pokarmu poprzez regulację łaknienia. Tirzepatyd zmniejsza pobór energii i łaknienia, zwiększając uczucie sytości i pełni oraz zmniejszając uczucie głodu. |
| Dawkowanie                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                      |                                                                              |                                                                                                                                                                                             |
| 120 mg 3x dziennie (przed lub do 1h po posiłku), doustnie                                                                                     | Początkowo: 1 tabl. 1x dziennie (8mg + 90mg)<br>Dawka docelowa: 2 tabl. 2x dziennie (32mg + 360mg)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | Początkowo: 0,6 mg 1x w tyg.<br>Dawka docelowa: 3,0 mg 1x dziennie, podskórnie                                                                                       | Początkowo: 0,25 mg 1x w tyg.<br>Dawka docelowa: 2,4 mg 1x w tyg. podskórnie | Początkowo: 2,5 mg 1x w tyg.<br>Dawka docelowa: 5, 10, 15 mg 1x w tyg.                                                                                                                      |
| Przeciwwskazania                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                      |                                                                              |                                                                                                                                                                                             |
| Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, przewlekły zespół złego wchłaniania, cholestaza, karmienie piersią | Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą, niewyrównane nadciśnienie tętnicze, padaczka obecnie lub napady drgawek w wywiadzie, guz nowotworowy w ośrodkowym układzie nerwowym, okres bezpośrednio po nagłym odstawieniu alkoholu lub benzodiazepin u osoby uzależnionej, choroba afektywna dwubiegunowa w wywiadzie, przyjmowanie bupropionu lub naltreksonu w innym wskazaniu aniżeli obniżenie masy ciała, żarłoczność psychiczna lub jądłowstręt psychiczny – występuje obecnie lub w przeszłości uzależnienie od długotrwale przyjmowanych opioidów lub agonistów receptora opioidowego lub agonistów receptora opioidowego oraz okres bezpośrednio po nagłym odstawieniu opioidów u osoby uzależnionej, przyjmowanie inhibitorów monoaminooksydazy, ciężkie zaburzenia czynności wątroby, schyłkową niewydolność nerek | Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.                                                                                           | Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.   | Nadwrażliwość na substancję czynną lub którąkolwiek substancję pomocniczą.                                                                                                                  |

| Orlistat                                                                                                                                                                                                                                                                                | Naltrekson + bupropion                 | Analogi GLP-1                                    |                                                                          | Analogi receptora GLP-1/GIP                                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|--------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                        | Liraglutyd                                       | Semaglutyd                                                               | Tirzepatyd                                                                                        |
| Bardzo często występujące działania niepożądane                                                                                                                                                                                                                                         |                                        |                                                  |                                                                          |                                                                                                   |
| Ból głowy, zakażenia górnych dróg oddechowych, bóle brzucha, dyskomfort, płamienie tłuszczowe z odbytu, gazy z wydzieliną parcie na stolec, tłuszczowe, oleiste stolce, wzdęcie z oddawaniem gazów, płynne stolce, płamienie tłuszczowe, częstsze oddawanie stolca, hipoglikemia, grypa | Ból głowy, nudności, zaparcia, wymioty | Ból głowy, nudności, wymioty, biegunka, zaparcia | Ból głowy, wymioty, biegunka, zaparcia, nudności, ból brzucha, zmęczenie | Hipoglikemia w przypadku stosowania z pochodną sulfonilomocznika lub insuliną, nudności, biegunka |