

MANAŽMENT HMOTNOSTI U OBÉZNYCH DIABETIKOV 2. TYPU

Ľubomíra Fábryová

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia, Bratislava

Prevalencia obezity a diabetes mellitus 2. typu celosvetovo narastá. Nadhmotnosť a obezita sú hlavnými rizikovými faktormi pre rozvoj diabetes mellitus 2. typu. Až 80 – 90 % diabetikov 2. typu spĺňa kritériá pre nadhmotnosť a obezitu, ktoré ďalej zhoršujú metabolické a fyziologické abnormality (hyperglykémia, dyslipidémia a arteriálna hypertenzia) sprevádzajúce DM 2. typu. Obezita (diabezita) je chronické ochorenie, ktorého optimálny manažment vyžaduje dlhodobú agresívnu nefarmakologickú a farmakologickú liečbu. V manažmente obéznych diabetikov 2. typu prichádzajú do úvahy tri úrovne preventívnych a liečebných opatrení. Prvou úrovňou je kombinácia diétnych a režimových opatrení spolu behaviorálnou terapiou, druhou líniou je bezpečná medikamentózna liečba antiobezitíkami a treťou oblasťou záujmu u obéznych diabetikov 2. typu je výber takých orálnych antidiabetík, alebo inzulínov, ktoré znižujú hmotnosť, resp. sú vo vzťahu k hmotnosti neutrálne alebo hmotnosť ovplyvňujú menej ako iné antidiabetiká.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu, sibutramín, orlistat, rimonabant, antidiabetická liečba, liečba na báze inkretínov.

WEIGHT MANAGEMENT FOR OBESE TYPE 2 DIABETICS

The prevalence of obesity and type 2 diabetes is increasing in the world. Obesity and weight gain are major risk factors for type 2 diabetes. Up to 80 % of patients with type 2 diabetes are overweight or obese and obesity worsens the metabolic and physiologic abnormalities associated with diabetes, particularly hyperglycemia, hyperlipidemia and hypertension. Obesity is viewed as a chronic disease and optimal management may required long-term aggressive non-pharmacological and pharmacological therapy. In patients in whom behavioral therapy has failed, adjunctive treatment with weigh-management drugs may help reduce or maintain weight and improve other health parameters. Despite the emphasis placed on weight loss in overweight and obese type 2 diabetics, many widely used antidiabetic treatments are associated with weight gain. Drugs that are weight neutral or promote weight loss should be the first option in these patients.

Key words: type 2 diabetes, sibutramine, orlistat, rimonabant, antidiabetic treatment, incretine based therapy.

Via pract., 2008, roč. 5 (7/8): 295–299

Úvod

Prevalencia obezity a diabetes mellitus (DM) 2. typu (diabezity) celosvetovo narastá. **Nadhmotnosť a obezita** sú **hlavnými rizikovými faktormi pre rozvoj DM 2. typu** a každé zvýšenie hmotnosti o 1,0 kg je spojené s 9 % relatívnym zvýšením jeho prevalencie (1). Zhruba 80 – 90 % diabetikov 2. typu spĺňa kritériá pre nadhmotnosť a obezitu, ktoré ďalej zhoršujú metabolické a fyziologické abnormality (hyperglykémia, dyslipidémia a arteriálna hypertenzia) sprevádzajúce DM 2. typu (2).

Stredobodom pozornosti v starostlivosti o obéznych diabetikov 2. typu sa stáva **redukcia hmotnosti** vedúca k **zlepšeniu inzulínovej senzitivity a glykemickej kontroly**. Mierna redukcia hmotnosti vedie k **zlepšeniu lipidového profilu, krvného tlaku, mentálneho zdravia, kvality života** a v neposlednej miere k **redukcii mortality** (3).

Diétna, režimová opatrenia a behaviorálna liečba vedú priemerne k 8 % poklesu iničiálnej hmotnosti v priebehu 3 – 12 mesiacov. Avšak aj vo všeobecnej populácii je veľmi ťažké dosiahnuť dlhotrvajúci efekt redukcie hmotnosti (veľká časť obéznych pacientov časom znovu naberá hmotnosť, ktorú stratili počas predchádzajúcej úspešnej intervencie). Ešte ťažšia je situácia u obéznych diabetikov 2. typu. Výsledky rôznych štúdií, ale najmä klinická prax, poukazujú na to, že diabetici pri rovnakom režime (nefarmakologický alebo farmakologický, resp. kombinácia

oboch) stratia menej hmotnosti v porovnaní s nediabetikmi a taktiež priberajú na hmotnosti rýchlejšie ako nediabetici (4).

Ťažkosti s redukciami hmotnosti ako aj jej udržaním sa pripisujú rôznym fyziologickým abnormalitám sprevádzajúcim DM 2. typu. Použitie niektorých orálnych antidiabetík, ako aj inzulínu môže viesť síce k zlepšovaniu glykemickej kompenzácie na jednej strane, ale k zvyšovaniu hmotnosti na strane druhej (4).

Všeobecné odporúčenia pre manažment diabesity

Obezita (diabezita) je chronické ochorenie, ktorého optimálny manažment vyžaduje dlhodobú agresívnu nefarmakologickú a farmakologickú liečbu (3).

Podľa v súčasnosti platných odporúčaní Národných inštitútov zdravia NIH (*National Institutes of Health*), ktoré sú súčasťou ministerstva zdravotníctva USA, je prvou líniou v liečbe obezity kombinácia nízko kalorickej diéty, zvýšenej pohybovej aktivity a behaviorálnej terapie. Farmakoterapia antiobezitíkami je indikovaná u pacientov s BMI 27,0 – 29,9 s komorbiditami alebo u pacientov, u ktorých napriek dodržiavaniu diétnych a režimových opatrení zlyhal počas 6 mesiacov nefarmakologický manažment. Farmakoterapia antiobezitíkami je bezpochyby určená pre pacientov s BMI $\geq 30,0$ (5).

Bariatrická chirurgická liečba je selektívne určená pre pacientov s BMI 35,0 – 39,9 s prítomnými komorbiditami a pre pacientov s BMI $\geq 40,0$. Prevenciou pred nutnosťou využitia bariatrickej chirurgickej liečby je včasná predchádzajúca intervencia agresívnu a efektívnu nefarmakologickou a farmakologickou liečbou (5).

V manažmente obéznych diabetikov 2. typu (diabesity) prichádzajú do úvahy tri úrovne preventívnych a liečebných opatrení:

- prvou úrovňou je už vyššie spomínaná **kombinácia diétnych a režimových opatrení s behaviorálnou terapiou;**
- druhou líniou je **bezpečná medikamentózna liečba (antiobezitiká)** – zameraná nielen na redukciu a udržanie hmotnosti, ale aj ovplyvnenie kardiometabolického rizikového profilu;
- treťou oblasťou záujmu u obéznych diabetikov 2. typu je **výber takých orálnych antidiabetík, alebo inzulínov, ktoré znižujú hmotnosť**, resp. sú vo vzťahu k hmotnosti neutrálne alebo hmotnosť ovplyvňujú menej ako iné antidiabetiká.

Vplyv životného štýlu na hmotnosť

Doposiaľ publikované klinické štúdie dokazujú, že **intenzívne ovplyvnenie životného štýlu je prinajmenšom rovnako efektívne** ako medikamentózna liečba antiobezitíkami, a to ako v redukcii hmotnosti, tak aj v zlepšení kardiometabolických rizikových faktorov.

Dôkazy o úspešnosti nefarmakologickej intervencie u vysokorizikových pacientov s poruchou tolerancie glukózy priniesli fínska štúdia DPS (*Diabetes Prevention Study*) a americká štúdia DPP (*Diabetes Prevention Program*) (6, 7). Intenzívna modifikácia životného štýlu (zníženie kalorického príjmu, nízko tuková diéta a zvýšená pohybová aktivita) viedla k 5 – 7 % redukcii iniciálnej hmotnosti sprevádzanej 58 % redukcii incidencie DM 2. typu.

DPP štúdia porovnávala ovplyvnenie životného štýlu s liečbou metformínom a súčasne sledovala, či redukcia hmotnosti bude viesť k redukcii prítomnosti metabolického syndrómu. Ukázalo sa, že:

- **priemerný úbytok hmotnosti** bol 0,1, resp. 2,1 a 5,6 kg (placebo vs metformín vs ovplyvnenie životného štýlu, $p < 0,001$) s 31 % znížením incidencie DM 2. typu v metformínovej skupine a 58 % znížením incidencie DM 2. typu v skupine zameranej na ovplyvnenie životného štýlu (7);
- na začiatku DPP štúdie 53 % vysokorizikových pacientov spĺňalo kritériá (NCEP ATP III) pre definovanie metabolického syndrómu. Opäť sa ukázalo, že ovplyvnenie životného štýlu bolo efektívnejšie v **redukcii metabolického syndrómu** (41 %, $p < 0,001$) ako liečba metformínom (17 %, $p = 0,03$) v porovnaní s placebom (7).

V súčasnosti sú dôkazy o tom, že ovplyvnenie životného štýlu vedie k **redukcii hmotnosti, prevencii** alebo **oddialeniu rozvoja DM 2. typu**, ako aj **prevencii a liečbe metabolického syndrómu**.

Vplyv antiobezítik na hmotnosť u diabetikov 2. typu

V súčasnosti sú k dispozícii tri skupiny liekov schválených na dlhodobé používanie v **liečbe obezity**:

- **sibutramín** (inhibitor serotonínu a noradrenalinu, centrálné tlmiaci pocit hladu);
- **orlistat** (inhibitor lokálnej absorpcie tukov);
- **rimonabant** (blokátor endokannabinoidových CB1 receptorov).

Štúdie so sibutramínom

Finer a kol. (8) publikovali výsledky 12-týždňovej **sibutramínovej** štúdie u 91 diabetikov 2. typu s BMI > 26, ktorí boli liečení sulfonylureou, metformínom alebo inzulínom. Všetci pacienti boli na nízkokalorickej diéte a boli randomizovaní na podávanie 15 mg sibutramínu alebo placeba. V skupine liečenej sibutramínom v kombinácii s diétnymi opatreniami došlo k poklesu hmotnosti o 2,4 kg oproti skupine bez sibutramínu, kde bol pokles hmotnosti 0,1 kg, $p < 0,001$. Viac ako 5 % pokles hmotnosti dosiahlo 19 % pacientov liečených sibutramínom vs 0 % liečených placebom ($p < 0,001$); 33 % pacientov v si-

butramínovej skupine dosiahlo pokles HbA_{1c} viac ako o 1%.

V ďalšej štúdii bolo 24 týždňov sledovaných 175 obéznych diabetikov 2. typu nedostatočne kontrolovaných na diéte alebo na diéte v kombinácii s jedným orálnym antidiabetikom (metformín alebo sulfonylurea). Všetci pacienti mali redukčnú diétu a po 5 týždňoch boli randomizovaní na liečbu sibutramínom alebo placebom. Iniciálna dávka sibutramínu bola 5 mg denne, zvyšovala sa po dvoch týždňoch až do dávky 20 mg denne (čo je vyššia dávka ako je v súčasnosti FDA odporúčaná maximálna denná dávka – 15 mg). Po 24 týždňoch pacienti v sibutramínovej skupine dosiahli pokles hmotnosti 4,3 kg v porovnaní s placebom (pokles 0,4 kg), 33 % pacientov v sibutramínovej skupine dosiahlo pokles hmotnosti ≥ 5 % a 8 % dosiahlo pokles hmotnosti ≥ 10 %. Pokles hmotnosti bol sprevádzaný štatisticky významným zlepšením metabolickej kontroly (redukcia HbA_{1c}, glykémie nalačno, triacylglycerolov) (9).

Podobné výsledky týkajúce sa zmeny hmotnosti, zlepšenia glykemickkej kompenzácie, vyplynuli aj z dlhodobej štúdie (12 mesiacov) so sibutramínom u obéznych diabetikov 2. typu. Zníženie hmotnosti v tejto štúdii štatisticky významne korelovalo s redukciami obvodu pásu (v skupine liečenej 15 mg sibutramínu denne bol pokles obvodu pásu $4,7 \pm 0,7$ cm). Medzi oboma skupinami (sibutramín 15 mg denne vs placebo) nebol zaznamenaný štatisticky významný rozdiel pre hladiny triacylglycerolov a LDL-cholesterolu, avšak autori zistili štatisticky významné zvýšenie HDL-cholesterolu v skupine liečenej sibutramínom (10).

Metaanalýza ôsmich placebom kontrolovaných štúdií so sledovaním efektu sibutramínu na hmotnosť a glykemickú kontrolu u obéznych diabetikov 2. typu dokázala, že liečba sibutramínom vedie k **redukcii hmotnosti, obvodu pásu, ku zníženiu glykémie nalačno, HbA_{1c}, k poklesu triacylglycerolov a k zvýšeniu HDL-cholesterolu** (11).

Štúdia s orlistatom

Do štúdie XENDOS (*The Xenical in the Prevention of Diabetes in Obese Subjects*) bolo zaradených 3 305 obéznych pacientov s normálnou alebo porušenou toleranciou glukózy do dvoch skupín (diéta a orlistat 3 x 120 mg vs diéta a placebo). Po prvom roku liečby bol pokles hmotnosti v **orlistatovej** skupine – 10,6 kg oproti placebovej skupine – 6,2 kg. Po štyroch rokoch liečby bol priemerný pokles hmotnosti pri orlistate – 5,8 kg v porovnaní s placebom – 3,0 kg (12).

Štúdie s rimonabantom

V súčasnosti sú k dispozícii údaje z viacerých klinických štúdií z tzv. RIO (*Rimonabant in obesity*)

programu, kde bol **rimonabant** podávaný v dávke 5 mg a 20 mg u pacientov s nadhmotnosťou/obezitou s komorbiditami alebo bez komorbidít v Severnej Amerike (RIO-NA, $n = 3\ 043$) alebo v Európe (RIO-EU, $n = 1\ 507$), u diabetikov (RIO-Diabetes, $n = 1\ 047$) a pacientov s dyslipidémiou (RIO-Lipids, $n = 1\ 036$) (13, 14, 15, 16).

Až 67 % pacientov liečených dávkou 20 mg rimonabantu denne počas jedného roka dosiahlo pokles hmotnosti viac ako 5 %, viac ako 10 % pokles hmotnosti dosiahlo 40 % pacientov (13, 14).

Koncom roka 2006 boli publikované výsledky RIO-Diabetes (3. fáza klinického skúšania, medzinárodná, multicentrická, randomizovaná, dvojito zaslepená, placebom kontrolovaná štúdia). Cieľom štúdie bolo porovnať a potvrdiť účinnosť, bezpečnosť a tolerabilitu rimonabantu v dvoch fixných dávkach (5 mg a 20 mg denne) voči placebu počas jedného roka u 1 047 diabetikov 2. typu liečených metformínom alebo sulfonylureou v monoterapii v 159 centrách v 11 krajinách. Účastníkmi štúdie boli muži a ženy vo veku medzi 18 až 70 rokov s BMI medzi 27 – 40 kg/m², s HbA_{1c} 6,5 – 10 % a glykémiou nalačno od 5,5 do 14,9 mmol/l. Cieľom štúdie bolo potvrdiť účinnosť a bezpečnosť rimonabantu u diabetikov 2. typu (15).

U diabetikov 2. typu zaradených do RIO-Diabetes došlo k nižšej redukcii hmotnosti v porovnaní s nediabetikmi zaradenými do ostatných RIO štúdií. Ako je známe z klinickej praxe, je veľmi ťažké dosiahnuť úbytok hmotnosti najmä u diabetikov na antidiabetickej liečbe. V RIO-Diabetes boli zaradení diabetici liečení metformínom alebo sulfonylureou. Počas liečby došlo k štatisticky významnému poklesu hmotnosti o 3,9 kg oproti placebovej skupine. Priemerný pokles hmotnosti bol v skupine liečenej 20 mg rimonabantu 5,3 kg, vs. 1,4 kg v placebovej skupine ($p < 0,001$). U pacientov, ktorí ukončili štúdiu bol priemerný pokles hmotnosti 6,1 kg v porovnaní 1,9 kg v placebovej skupine ($p < 0,001$) (15). S redukciami hmotnosti došlo k ovplyvneniu ako glykemickkej kompenzácie, tak aj ostatných kardiometabolických rizikových faktorov.

Pacienti užívajúci 20 mg rimonabantu denne dosiahli 0,6 % redukcii HbA_{1c} oproti placebovej skupine, kde sa HbA_{1c} zvýšil o 0,1 % ($p < 0,0001$ vs. placebo). Pacienti s hodnotami HbA_{1c} > 8 % dosiahli pri užívaní 20 mg rimonabantu denne redukcii HbA_{1c} 1,1%, v porovnaní s redukciami 0,3 % v placebovej skupine. Asi 70 % pacientov liečených rimonabantom 20 mg denne dosiahlo hladiny HbA_{1c} pod 7 % v porovnaní so 48 % pacientov v placebovom ramente ($p < 0,0001$). 43 % pacientov na rimonabante 20 mg denne dosiahlo cieľové hodnoty HbA_{1c} < 6,5 % v porovnaní s 21 % v placebovej skupine ($p < 0,0001$). Približne 57 % redukcii HbA_{1c} bolo nezávislé od úbytku hmotnosti (15).

V decembri 2006 boli publikované výsledky štúdie SERENADE (a *Study Evaluating Rimonabant in drug-Naive Diabetic patients*), v ktorej bol použitý rimonabant v monoterapii u diabetikov 2. typu (17). V priebehu 6 mesiacov liečby došlo k poklesu HbA1c o 0,8 % (v skupine pacientov s HbA1c \geq 8,5 % rimonabant dosiahol 1,9 % redukcii), ďalej došlo k redukcii hmotnosti o 6,7 kg, obvodu pása o 6 cm. HDL-C sa zvýšil o 10 % a TAG klesli o 16 %. Štúdia potvrdila už predtým publikované výsledky zo štúdie RIO-Diabetes (16, 17).

Vplyv antidiabetickej liečby na hmotnosť

Napriek dôrazu kladenému na redukciiu hmotnosti u diabetikov 2. typu s nadhmotnosťou a obezitou mnohé antidiabetiká používané v klinickej praxi vedú k nárastu hmotnosti.

Voľbou pre diabetikov 2. typu je používanie antidiabetík, ktoré vedú k redukciiu hmotnosti, alebo sú aspoň neutrálne vo vzťahu k priberaniu na hmotnosti.

Vplyv antidiabetík na hmotnosť je aj prvotným faktorom, ktorý zohľadňujú medzinárodné (*ADA/EASD statement*), ale aj slovenské algoritmy pre manažment hyperglykémie u diabetikov 2. typu (18, 19).

Nárast hmotnosti nasleduje často v súvislosti iniciáciou alebo zvyšovaním antidiabetickej liečby (zlepšenie glykémie, zlepšenie glykozúrie, úprava straty energie). Priberanie na hmotnosti však môže byť nezávislé od korekcie glykozúrie a môže súvisieť s liečbou rôznymi triedami antidiabetickej medicíny, napriek zlepšeniu glykemickkej kompenzácie (zníženie glykémii a HbA1c).

Metformín

Metformín je odporúčaný ako liek prvej voľby u všetkých diabetikov 2. typu. Ako monoterapia je metformín **vo vzťahu k hmotnosti neutrálny** alebo jeho podávanie vedie k **malej redukcii telesnej hmotnosti**. Metformín vedie k redukciiu hmotnosti **aj v kombinácii s ostatnými orálnymi antidiabetikami a inzulínom** (18, 19).

V UKPDS štúdií (*UK Prospective Diabetes Study*) bola liečba metformínom spojená nárastom hmotnosti o 1 – 2 kg pri porovnaní liečbou so sulfonylureou a inzulínom, ktorá bola sprevádzaná 5 – 7 kg nárastom hmotnosti (20).

Efekt metformínu na hmotnosť je sprostredkovaný redukciiu hyperinzulinémie, znížením počtu jedál spojených s hypoglykemickými príhodami, redukciiu apetítu (sprostredkované gastrointestinálnym vedľajším efektom a/alebo relatívne málo objasnenými účinkami na hypotalamické centrá hľadu/sýtosti).

Sulfonylureové antidiabetiká

Sulfonylureové orálne antidiabetiká sú skupinou liekov známych svojím vzťahom k nárastu hmotnosti. V už spomínanej UKPDS štúdií bol **prírastok hmotnosti** 5 kg počas 10-ročného obdobia liečby glibenklamidom a chlorpropamidom (20). V štúdií ADOPT liečba glibenklamidom viedla k nárastu hmotnosti v priemere o 2 kg (21). Zvyšovanie hmotnosti v súvislosti s liečbou sulfonylureovými preparátmi je dôsledkom hyperinzulinémie a anabolického efektu inzulínu, s ohľadom na stimuláciu syntézy lipidov.

Tiazolidínióny

Tiazolidínióny spôsobujú podobný **nárast hmotnosti** ako sulfonylureové orálne antidiabetiká, nárast hmotnosti sa zvyšuje pri ich kombinácii s preparátmi sulfonylurey a inzulínom. V štúdií PROACTIVE pioglitazón viedol k priemernému nárastu hmotnosti o 4 kg počas 3-ročnej liečby v porovnaní s placebom (22). V štúdií DREAM, rosiglitazón k priemernému nárastu hmotnosti o 2,2 kg vs placebo počas 4-ročného sledovania (23). V štúdií ADOPT bol priemerný nárast hmotnosti pri rosiglitazóne 5,0 kg (21).

Zvyšovanie hmotnosti pri liečbe tiazolidíniónmi sa dáva do súvislosti so zvýšenou syntézou lipidov a tukovej masy (hlavne subkutánneho tukového tkaniva) v dôsledku modulácie expresie génov. Inzulínemia počas liečby tiazolidíniónmi klesá. Ich použitie vedie k redistribúcii tuku z centrálného (viscerálneho) na periférny (subkutánný). V štúdií DREAM rosiglitazón zvyšoval obvod bokov výraznejšie ako obvod pása. Pri použití CT a NMR sa potvrdilo, že tiazolidínióny redukujú viscerálny tuk a zvyšujú tuk subkutánný. Na tomto mieste je dôležité si pripomenúť, že práve viscerálne tukové tkanivo priamo koreluje s inzulínovou rezistenciou. Na zvyšovaní telesnej hmotnosti počas liečby tiazolidíniónmi majú svoj podiel aj edémy, ako symptóm zlyhávania srdca (22, 23).

Inzulíny

Liečba **inzulínom** je spojená s **nárastom hmotnosti** viac ako 10 kg, hoci novšie druhy inzulínov (analógy inzulínov – detemir, glargín) vedú k menšiemu nárastu hmotnosti (24, 25, 26). U pacientov na inzulínovej liečbe, či už konvenčnej alebo intenzifikovanej, nárast hmotnosti závisí od dávky inzulínu, plazmatickej koncentrácie inzulínu, kombinácie s ďalšími orálnymi antidiabetikami, frekvencie hypoglykémii vyžadujúcich konzumáciu jedla.

Inkretíny

Ďalšie nové liečebné postupy u diabetikov 2. typu sú založené na prirodzenom mechanizme glukózovej homeostázy zvýšením dostupnosti inkretínov,

najmä glukagón-like peptidu-1 (GLP-1). Efekt endogénneho GLP-1, ktorý je rýchlo degradovaný dipeptidyl peptidázou 4 (DPP-4) spočíva v ochrane masy β -buniek pankreasu (zvýšenie regenerácie, zníženie apoptózy), zvýšení odpovede β -buniek na stimuláciu glukózou, znížení sekrécie glukagónu, inhibícii vyprázdňovania žalúdka a znížení apetítu (27).

Ďalšie nové liečebné postupy

V súčasnosti zo skupiny inkretínov máme k dispozícii (alebo v dohľadnej dobe budú k dispozícii) **GLP-1 mimetiká (exenatid a liraglutid) a DPP-4 inhibítory (sitagliptín a vildagliptín)**.

V 6-mesačnej štúdií liečba **exenatidom** v kombinácii s metformínom a/alebo sulfonylureou viedla k **redukcii hmotnosti** od 0,9 kg (pri kombinácii s metformínom a sulfonylureou) do 2,5 kg (pri kombinácii s metformínom). Interim analýza extenzie tejto štúdie ukázala, že u 314 pacientov s nadhmotnosťou, ktorí ukončili 82 týždňov trvajúcu liečbu (30 týždňov placebom kontrolovaná štúdia, 52 týždňov extenzia) bol úbytok hmotnosti progresívny a zvyšoval sa od redukcii 2,1 kg v 30. týždni na 4,4 kg v 72. týždni (redukcii 5,3 kg v kombinácii s metformínom, 3,9 kg v kombinácii so sulfonylureou a 4,1 kg pri kombinácii s metformínom a sulfonylureou). Podobné výsledky priniesla aj štúdia s 551 diabetikmi s nadhmotnosťou, u ktorých 82 týždňová terapia exenatidom viedla k redukcii 3,5 kg (28).

Liraglutid (GLP-1 mimetikum) sa podáva subkutánne raz denne (na rozdiel od exenatidu, tento má kratší polčas, preto je nutné ho podávať dvakrát denne). V nedávno publikovaných výsledkoch 14 týždňovej štúdie bola **redukcii hmotnosti** závislá od dávky liraglutidu. Počas štúdie bola redukcii hmotnosti 3,0 kg oproti východzej hmotnosti a 1,2 kg oproti placebu pri najvyššej dávke liraglutidu (29).

Sitagliptín v 18 až 24 týždňových štúdiách (v dávke 100 mg denne) **nepreukázal zmeny v hmotnosti** oproti východzím hodnotám, resp. ukázal **malý pokles hmotnosti** oproti placebu v štúdiách s monoterapiou (30). Podobný pokles hmotnosti bol zaznamenaný v štúdiách sitagliptín/metformín vs metformín (31). V štúdiách sitagliptín/pioglitazón vs pioglitazón sa nedokázali žiadne zmeny hmotnosti (32).

Súčasná analýza 24-týždňovej liečby **vildagliptínom** (100 mg denne) v monoterapii poukazujú na **pokles hmotnosti** 0,3 – 0,8 kg v porovnaní s redukciiu 1,4 kg pri placebe, redukciiu 0,2 kg vs redukciiu 1,5 kg pri metformíne a redukciiu 0,3 kg vs zvýšenie hmotnosti 1,3 kg pri liečbe rosiglitazónom (33). Pri dlhodobom porovnaní metformínu a vildagliptínu došlo u pacientov na vildagliptíne k zvýšeniu hmotnosti o 0,3 kg (34).

GLP-1 mimetiká a DPP-4 inhibítory znamenajú z hľadiska poklesu hmotnosti (GLP-1 mimetiká),

resp. z hľadiska neutrálneho efektu na hmotnosť (DPP-4 inhibítory), z pohľadu nízkeho rizika hypoglykémii preferovanú medikáciu u diabetikov 2. typu s nadhmotnosťou/obezitou.

Záver

Väčšinu diabetikov 2. typu (90 %) by sme mali edukovať ohľadom **zmien týkajúcich sa životného štýlu** (úprava diétnych a režimových opatrení), ktoré by mali viesť k poklesu hmotnosti, dosiahnutiu glykemických i neglykemických cieľov dobrej kompenzácie, s následnou

redukciou chronických diabetických komplikácií.

- Popri úprave životného štýlu máme v súčasnosti k dispozícii **medikamenty určené na dlhodobú redukciju hmotnosti (sibutramín, orlistat, rimonabant)**, ktoré majú okrem redukcije hmotnosti ovplyvňujú ostatné kardiometabolické rizikové faktory.
- V medikamentóznej liečbe diabetikov 2. typu s nadhmotnosťou alebo obezitou preferujeme **antidiabetiká, ktoré neovplyvňujú hmotnosť (inhibítory DPP-4)**, resp. **znižujú hmotnosť**

(**metformín, GLP-1 mimetiká**), v prípade inzulínoterapie využívame inzulíny (**analógy**), ktoré zvyšujú hmotnosť v čo najnižšej možnej miere.



MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.
Metabol KLINIK s.r.o.
Ambulancia pre diabetológiu,
poruchy látkovej premeny a výživy
Špecializovaná lipidologická
ambulancia
Cukrová 3, 811 08 Bratislava
e-mail: fabry@inethome.sk

Literatúra

- Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA et al. Diabetes trends in the US: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000; 23: 1278-1283.
- Wing RR. Weight loss in the management of type 2 diabetes. In: Gerstein HC, Haynes TB editors. *Evidence-Based Diabetes Care*. Hamilton, Ontario; BC Decker Inc 2000: 252-276.
- Lee M, Aronne LJ. Weight management for type 2 diabetes mellitus: global cardiovascular risk reduction. *Am J Cardiol* 2007; 99 suppl: 69B-79B.
- Norris SL, Zhang X, Avenell A et al. Efficacy of pharmacotherapy for weight loss in adults with type 2 diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004; 164: 1395-1404.
- National Institutes of Health. The practical guide. Identification, evaluation and treatment of overweight nad obesity in adults. Bethesda, MD; National Institutes of Health 2000. NIH Publication No. 00-4084.
- Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001; 344: 1343-1350.
- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE et al. Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002; 346: 393-403.
- Finer N, Bloom SR, Frost GS et al. Sibutramine is effective for weight loss and diabetic control in obesity with type 2 diabetes: a randomized, double blind, placebo-controlled study. *Diabetes Obes Metabol* 2000; 2: 105-112.
- Fujioka K, Seaton TB, Rowe E et al. for the Sibutramine/Diabetes Clinical Study Group. Weight loss with sibutramine improves glycaemic control and other metabolic parameters in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metabol* 2000; 2: 175-187.
- McNulty SJ, Ur E, Williams G. A randomized trial of sibutramine in the management of obese type 2 diabetes patients treated with metformin. *Diabetes Care* 2003; 26: 125-131.
- Vettor R, Serra R, Fabris R et al. Effect of sibutramine on weight management and metabolic control in type 2 diabetes: a meta-analysis of clinical studies. *Diabetes Care* 2005; 4: 942-949.
- Sjöström L. Analysis of the XENDOS study (Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects). *Endocrine Practice* 2006; 12 (Suppl 1): 31-33.
- Pi-Sunyer FX, Aronne LJ, Heshmati HM et al. Effect of rimonabant, a cannabinoid-1 receptor blocker, on weight and cardiometabolic risk factors in overweight or obese patients. RIO-North America: a randomised controlled trial. *JAMA* 2006; 295: 761-765.
- VanGaal LF, Rissanen AM, Scheen AJ et al. Effects of the cannabinoid-1 receptor blocker rimonabant on weight reduction and cardiovascular risk factor in overweight patients: 1-year experience from the RIO-Europe study. *Lancet* 2005; 365: 1389-1397.
- Scheen AJ, Finer N, Hollander P et al. Efficacy and tolerability of rimonabant in overweight or obese patients with type 2 diabetes: a randomised controlled study. *The Lancet* 2006; 368, 1660-1672.
- Després JP, Golay A, Sjöström L et al. Effects of rimonabant on metabolic risk factors in overweight patients with dyslipidaemia. *N Engl J Med* 2005; 353: 2121-2134.
- Iranmanesh A et al. SERENADE: Rimonabant monotherapy for treatment of multiple cardiometabolic risk factor in treatment-naïve patients with type 2 diabetes. *IDF 2006. Diabete Med* 2006; 23 (Suppl 4): 230.
- Nathan DM, Buse JB, Davidson MB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2006; 29: 1963-1972.
- Uličiansky V, Mokáč M, Némethyová Z et al. Odporúčania Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus 2. typu. Vydané pri príležitosti XVII. Diabetologických dní v Martine 2007; 1-87.
- UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854-865.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355: 2427-2443.
- Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1279-1289.
- DREAM (Diabetes Reduction Assessment with ramipril and rosiglitazone Medication) Trial Investigators. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomized controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096-1105.
- Purnell JQ, Weyer C. Weight effect of current and experimental drugs for diabetes mellitus. *Treat Endocrinol* 2003; 2: 35-47.
- Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J. The Insulin Glargine 4002 Study Investigators: The treatment-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2003; 26: 3080-3086.
- Haak T, Tiengo A, Draeger E et al. Lower within-subject variability of fasting blood glucose and reduced weight gain with insulin detemir compared to NPH insulin in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2005; 7: 56-65.
- Drucker D. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929-2940.
- Blonde L, Klein EJ, Han J et al. Interim analysis of the effects of exenatide treatment on A1C, weight and cardiovascular risk factors over 82 weeks in 314 overweight patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metabol* 2006; 8: 436-447.
- Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T et al. Liraglutide significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of either major or minor hypoglycemic episodes in subject with type 2 diabetes. *Diabetes* 2006; 55 (S1): A 27.
- Ras I, Hanefeld M, Xu L et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin as monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2006; 49: 2564-2571.
- Charbonnel B, Karasik A, Liu J et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes Care* 2006; 29: 2638-2643.
- Rosenstock J, Brazg R, Andryuk PJ et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing pioglitazone therapy in patients with type 2 diabetes: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Clin Ther* 2006; 28: 1556-1568.
- Dejager S, Razac S, Foley JE et al. Vildagliptin in Drug-naïve Patients with Type 2 Diabetes: A 24-Week, Double-blind, Randomized, Placebo-controlled, Multiple-dose Study *Horm Metab Res* 2007; 39: 218-223.
- Dejager S, Lebeaut A, Couturier A et al. A sustained reduction in HbA1c, during one-year treatment with vildagliptin in patients with type 2 diabetes (T2DM). *Diabetes* 2006; 55 (S1): A 29.