

# Diabetes mellitus 2. typu a obezita – nebezpeční spoločníci

## Type 2 diabetes mellitus and obesity – dangerous companions

Zbynek Schroner

Lekárska fakulta, Univerzita Pavla Jozefa Šafárika v Košiciach

### Súhrn

Obezita je často spojená s výskytom diabetes mellitus 2. typu (DM2T). DM2T má vysoký výskyt v krajinách s vysokou prevenciou nadváhy a obezity. Tieto dve chronické ochorenia sa správajú ako nerozluční spoločníci. Ich súčasný výskyt a tesné patofyziologické prepojenie viedlo k vytvoreniu ich spoločného označenia ako diabesity. Redukcia hmotnosti u pacientov s DM2T je možná prostredníctvom viacerých modalít. Základom je intervencia životného štýlu, následne antidiabetiká/antiobezitická a v neposlednom rade možnosť bariatrickej metabolickej chirurgie, prípadne ich vzájomná kombinácia.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu – kontrola hmotnosti – manažment – obezita

### Summary

Obesity is often associated with high prevalence of type 2 diabetes mellitus. Type 2 diabetes has high occurrence in countries with high prevalence of overweight and obesity. These two chronic diseases act as inseparable companions. Their current occurrence and tight pathophysiologic connection led to creation of term – diabesity. Weight reduction in patients with type 2 diabetes is possible through several modalities. Basis is intervention of life style, consequently antidiabetics/antiobesity and last but not least possibility of bariatric metabolic surgery, possibly their mutual combination.

**Key words:** management – obesity – type 2 diabetes mellitus – weight control

✉ doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD. | zbynek.schroner@gmail.com

Doručené do redakcie | Received 7. 1. 2024

Prijaté po recenzii | Accepted 2. 4. 2024

### Úvod

Je smutnou skutočnosťou, že len 48 % svetovej populácie má normálnu hmotnosť, 39 % má nadhmotnosť a 13 % je obéznych. Obezita je často spojená s výskytom diabetes mellitus 2. typu (DM2T). DM2T má vysoký výskyt v krajinách s vysokou prevenciou nadváhy a obezity. Tieto dve chronické ochorenia sa správajú ako nerozluční spoločníci. Ich súčasný výskyt a tesné patofyziologické prepojenie viedlo k vytvoreniu ich spoločného označenia ako diabesity. V rozvoji DM2T zohráva kľúčovú úlohu viscerálna obezita, ale veľký význam má aj endokrinná dysfunkcia tukového tkaniva s chronickým subklinickým a vaskulárnym zápalom, oxidačným stresom a inzulínovou rezistenciou [1]. Podľa údajov NCZI za rok 2022 bolo na Slovensku evidovaných 319 049 pacientov s DM2T [2]. Vyššie riziko rozvoja DM2T je spojené s nárastom BMI. Už nadváha a neskôr obezita zvyšujú

riziko rozvoja prediabetu a DM2T. Vo veľkej prospektívnej 5-ročnej štúdii, v ktorej bolo sledovaných viac ako 50 000 mužov, BMI = 25 kg/m<sup>2</sup> bol asociovaný s 2-násobne vyšším rizikom rozvoja DM2T a pri BMI > 35 kg/m<sup>2</sup> bolo toto riziko až 51-násobne vyššie [3]. Podobne v štúdii NHS (Nurse Health Study), v ktorej boli sledované na rozdiel od predchádzajúcej spomenutej štúdie ženy (n = 114 000), bolo až 40-násobne zvýšenie riziko rozvoja DM2T u žien s BMI = 31 kg/m<sup>2</sup> a u žien s BMI > 35 kg/m<sup>2</sup>, bolo toto riziko až 93-násobne vyššie [4]. Alarmujúci je fakt, že 30 % ľudí s obezitou trpí DM2T, a naopak až 89 % pacientov s DM2T je obéznych [11].

### Prečo je dôležitá kontrola telesnej hmotnosti u pacientov s DM2T?

Zo záverov štúdie UKPDS bolo preukázané, že napriek benefitom plynúcim z redukcie glykovaného hemoglo-

bínu, samotné zníženie hladiny glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ) nepostačuje na ovplyvnenie mortality alebo redukciu makrovaskulárnych komplikácií (kardiovaskulárnych ochorení asociovaných s DM). V rámci ďalšieho sledovania sa preukázalo, že pacienti s diabetom dokázali zlepšiť svoje kardiovaskulárne (KV) rizikové faktory vďaka redukcii hmotnosti o 5–15 %. Percentuálne vyššia redukcia hmotnosti vedie priamo úmerne k zlepšeniu metabolickej funkcie tukového tkaniva, a tým k pozitívnemu efektu na ďalšie metabolické procesy. Podľa percentuálneho úbytku hmotnosti môže prísť k zlepšeniu artériovej hypertenzie, kompenzácie diabetu, metabolickej asociovanej tukovej choroby pečene (MAFLD – Metabolic dysfunction-Associated Fatty Liver Disease), či dyslipidémie (DLP). Je preto dôležité začať efektívny prístup čo najskôr. Včasný, razantný, proaktívny manažment DM2T je daný zmenou životného štýlu a liečbou antidiabetikami s vplyvom na redukciu hmotnosti a ďalšie kardio-metabolicko-renálne parametre [5].

### Od glykemickej kontroly ku komplexnému (holistickému) prístupu v manažmente DM2T

Diagnóza DM2T skrýva v sebe viacero patofyziologických mechanizmov, ktoré v rôznom vzájomnom zástúpení vytvárajú konkrétny klinický obraz a predisponujú ku komplikáciám. Najvyššie riziko je spojené s DM s ťažkou inzulínovou rezistenciou, pre ktorý je charakteristická mierna hyperglykémia, výrazná inzulínová rezistencia, hyperinzulinémia, vyššia stimulovaná sekrécia inzulínu, nižšia odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie (eGFR – Estimated Glomerular Filtration Rate) vedúca ku chronickej obličkovej chorobe (CHOC). Obezita súbežne s DM2T (diabezita) je spojená s častejším výskytom diabetických komplikácií a kratšou očakávanou dĺžkou zdravého života [5]. Nedávno publikovaná retrospektívna štúdia zistila štatisticky významnú asociáciu medzi obezitou a 5-ročnou prevalenciou morbiditu a mortality u 15 970 dospelých pacientov s DM2T [6]. Tiež bolo dokázané, že dosiahnuť stanovené glykemicke ciele je výrazne ťažšie u diabetikov 2. typu a nadváhou a obezitou v porovnaní s pacientmi s DM2T s normálnou hmotnosťou. Je to alarmujúci fakt, ktorý predurčuje komplexný prístup v manažmente pacienta s DM2T ako ten najsprávnejší. Spája manažment kontroly glykémie, hmotnosti a KV-rizikových faktorov ako aj výber antidiabetickej liečby, ktorá disponuje potenciálom KV-benefitu. Súčasné odporúčania dávajú ako primárny cieľ redukciu hmotnosti o 5–15 %, pretože takéto zníženie telesnej hmotnosti dokáže modifikovať priebeh DM2T a viesť k redukcii KV-rizika a potenciálne viesť aj k re-

misii DM2T [1]. Štúdia DIRECT dokázala, že redukcia hmotnosti intenzívnym nefarmakologickým prístupom viedla takmer u polovice pacientov s recentne zisteným DM2T k remisii ochorenia [7].

### Manažment pacientov s DM2T a obezitou

Diabezita predstavuje veľkú výzvu súčasnej doby. Redukcia hmotnosti u pacientov s DM2T je možná prostredníctvom viacerých modalít. Základom je intervencia životného štýlu, následne antidiabetiká/antiobezitiká a v neposlednom rade možnosť bariatrickej, metabolickej chirurgie, prípadne ich vzájomná kombinácia. Všetky najnovšie medzinárodné aj národné „guidelines“ u pacientov s DM2T a obezitou odporúčajú výber takých antidiabetík, ktoré sú glykemicky účinné, vedú k redukcii hmotnosti, ale vykazujú aj ďalšie KV- a renálne benefity. Tieto požiadavky v súčasnosti spĺňajú predovšetkým dve skupiny antidiabetík, a to SGLT2-inhibítory (SGLT2i) a receptorové agonisty GLP1 (GLP1-RA).

Mechanizmy, ktorými SGLT2i vedú k redukcii hmotnosti sú intenzívne skúmané. Nie je za tým len zvýšenie glykozúrie, ale aj stimulácia lipolýzy a oxidácie lipidov. K ďalším faktorom, ktoré by mohli byť spoluzodpovedné za zníženie hmotnosti, je zvýšený pomer glukagón/inzulín, čo vedie k zvýšeniu pečenej glykogenolýzy a následne k aktivácii glukoneogenézy pomocou cirkulujúcich aminokyselín. Dochádza k morfológickým zmenám mitochondrií. Podávanie SGLT2i vedie tiež k zvýšeniu hladín adiponektínu, zníženiu hladín leptínu, čo tiež môže prispieť k redukcii hmotnosti u pacientov s DM2T [1].

Redukcia telesnej hmotnosti je tiež veľkým prídavným benefitom liečby GLP1-RA. Hlavné mechanizmy vedúce k tomuto zníženiu sú 2: centrálny a periférny. Jednak je to útlm príjmu potravy cez GLP1-RA v centrálnom nervovom systéme a tiež spomalenie transportu potravy gastrointestinálnym traktom. Pri GLP1-RA, ktoré sa súčasnosti používajú na liečbu DM2T, sa dosahuje redukcia telesnej hmotnosti až o 5 kg. Keďže obezita sa zásadným spôsobom podieľa na inzulínovej rezistencii, ktorá je u väčšiny pacientov jedným z dvoch patogenetických mechanizmov rozvoja DM2T, viedlo to k vývoju GLP1-RA, ktoré budú mať väčší efekt na telesnú hmotnosť pri podobnom efekte na zníženie  $HbA_{1c}$  [8]. Na dosiahnutie tohto cieľa boli zvolené viaceré prístupy. Prvým prístupom je zvýšenie dávok GLP1-RA na liečbu obéznych jedincov bez DM nad úroveň dávok používaných pre liečbu DM2T. Ďalším prístupom je využitie duálneho agonizmu GLP1- a GIP-receptorov. K aktivácii inzulínovej sekrécie prostredníctvom GIP-receptorov dochádza skôr, nakoľko K-bunky produkujúce GIP sa nachádzajú

v duodene a proximálnom ileu a L-bunky produkujúce GLP1 sú lokalizované v distálnejších častiach tenkého čreva a čiastočne aj v hrubom čreve. Aktivácia GIP-receptorov okrem sekrécie inzulínu z pankreatických B-buniek má aj rôznorodé efekty v iných tkanivách. V mozgu vedie aktivácia GIP-receptorov podobne ako GLP1 k zvýšeniu pocitu sytosti, zníženiu apetítu a následne aj príjmu potravy [9]. Prvým duálnym agonistom uvedeným do klinickej praxe (na Slovensku sa očakáva jeho príchod v blízkej budúcnosti) je tirzepatid. V klinickom programe SURPASS viedla liečba tirzepatidom v dávkách 5, 10, 15 mg u DM2T ku klinicky významnému výraznému zníženiu HbA<sub>1c</sub> (1,9–2,6 %) a k významnému zníženiu telesnej hmotnosti (od 8–14 % celkovej hmotnosti). Redukcia hmotnosti tu bola najvyššia, ktorá bola doteraz zistená v klinických štúdiách s inými antidiabetickými preparátmi pri DM2T [10].

### Literatúra

1. Fábryová L. Diabetes mellitus a obezita (diabesity): základy manažmentu In: Fábryová L (Ed) et al. Klinická obezitológia. FAMA: Brno 2023. ISBN 978–80–88056–16–4.
2. NCZI 2023. Činnosť diabetologických ambulancií v Slovenskej republike 2022. Dostupné z WWW: <<https://www.nczisk.sk/aktuality/pages>>.
3. Chan JM, Rimm EB, Colditz et al. Obesity, fat distribution and weight gain as risk factors for clinical diabetes in men. *Diabetes Care* 1994; 17(9): 961–969. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/diacare.17.9.961>>.
4. Colditz GA, Willett WC, Rotnizky A et al. Weight gain as a risk factor for clinical diabetes mellitus in women. *Ann Intern Med* 1995; 122(7): 481–486. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-122-7-199504010-00001>>.
5. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M et al. Odporúčané postupy pre liečbu diabetes mellitus 2. typu – 2023. *Forum Diab* 2023; 12(2): 93–133.
6. Boye KS, Ford JH, Thieu VT et al. The association between obesity and the 5-year prevalence of morbidity and mortality among adults with type 2 diabetes. *Diabetes Ther* 2023; 14(4): 709–721. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-023-01384-7>>.
7. Lean MEJ, Leslie WS, Barnes AC et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet* 2018; 391: 541–551. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)33102-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(17)33102-1)>.
8. Hammoud R, Drucker D. Beyond the pancreas: constraining cardiometabolic actions of GIP and GLP1. *Nat Rev Endocrinol* 2023; 19(4): 201–216. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/s41574-022-00783-3>>.
9. Holst JJ, Rosenkilde MM. GIP as a therapeutic target in diabetes and obesity: Insight from incretin co-agonists. *J Clin Endocrinol Metab* 2020; 105(8): e2710–e2716. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/clinem/dgaa327>>.
10. Nauck MA, D'Alesio DA. Tirzepatide, a dual GIP/GLP-1 receptor co-agonist for the treatment of type 2 diabetes with unmatched effectiveness regarding glycaemic control and body weight reduction. *Cardiovasc Diabetol* 2022; 21(1): 169. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-022-01604-7>>.
11. Fábryová L, Holéczy P (eds) et al. DIABEZITA: Diabetes a obezita – nerozlúčné dvojčky. Facta Medica: Brno 2019. ISBN 978–80–88056–09–6.