

# Komplexný prístup v manažmente pacienta s diabetizitou

## Comprehensive approach in the management of patients with diabetes

Ľubomíra Fábryová

Metabol KLINIK s.r.o., Bratislava – Ambulancia pre diabetológiu, poruchy látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia, MED PED centrum

✉ MUDr. Fábryová Ľubomíra, Ph.D | lfabryova@metabolklinik.sk | www.metabolklinik.sk

### Kľúčové slová

antidiabetiká  
antiobezitická  
bariatrická/metabolická  
chirurgia  
diabetizita  
nadhmotnosť  
nefarmakologická liečba  
obezity  
obezita

### Key words

antidiabetics  
antiobesity therapy  
bariatric/metabolic surgery  
diabetes  
non-pharmacological therapy  
obesity  
overweight

*Doručené do redakcie/*

*Received 14. 1. 2018*

*Prijaté po recenzii/*

*Accepted 5. 2. 2018*

### Abstrakt

Obezita je v súčasnosti globálnou epidémiou (pandémiou) a najčastejšie sa vyskytujúcim metabolickým ochorením celosvetovo postihujúcim nielen dospelé osoby, ale aj deti a adolescentov. Spolu s nárastom obezity rastie aj počet diabetikov 2. typu, hovoríme u nich o diabetize, ktorá sa stáva reálnym problémom našej klinickej praxe. Redukcia hmotnosti vedie u obéznych diabetikov 2. typu k výraznému zlepšeniu kardiometabolických rizikových faktorov. Súčasné odporúčania na liečbu obéznych diabetikov volajú po komplexnej personalizovanej medicíne, ktorej jednoznačnou súčasťou má byť kombinácia nefarmakologickej liečby (diétne a režimové opatrenia, behaviorálna terapia), medikamentózne liečby (antidiabetiká, antiobezitická), ale v modernej dobe v indikovaných prípadoch aj bariatrickej/metabolickej chirurgie.

### Abstract

Obesity is currently a global epidemic (pandemic) and the most common metabolic disorder affecting not only adults but also children and adolescents worldwide. Together with the increase in obesity, the number of type 2 diabetic patients is increasing, and we are talking about diabetes, which is becoming a real problem in our clinical practice. Weight reduction leads to significant improvement in cardiometabolic risk factors in obese type 2 diabetics. The current recommendations for the treatment of obese diabetic patients call for complex personalized medicine: the combination of non-pharmacological treatment (diet, physical activity, behavioral therapy), medication treatment (antidiabetic drugs, antiobesity drugs), but in the indicated cases also bariatric/metabolic surgery.

## Úvod

Ku koncu roku 2016 sme v Slovenskej republike podľa Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) evidovali 368 084 liečených diabetikov. Oproti predchádzajúcemu roku počet dispenzarizovaných pacientov na niektorý typ diabetes mellitus (DM) po prepočítaní na 100 000 obyvateľov stúpol z 6 366,7 na 6 772,0. V roku 2016 pribudlo 21 752 nových diabetikov, čo je 400,2 na 100 000 obyvateľov. Podľa diagnózy boli najčastejšie dispenzarizovaní pacienti pre DM 2. typu (91,0 %), a to najmä vo vyšších vekových kategóriách, 83 % tvorili diabetici vo veku > 50 rokov. Medziročne vzrástol počet osôb s DM 2. typu (DM2T) o 7 % a za posledných desať rokov až o 15 % [1]. Epidemiologické, klinické a intervenčné štúdie, ale najmä bežná klinická

prax potvrdzuje, že takmer 90 % diabetikov 2. typu trpí nadhmotnosťou alebo obezitou [2].

Obezita je v súčasnosti globálnou epidémiou (pandémiou) a najčastejšie sa vyskytujúcim metabolickým ochorením celosvetovo postihujúcim nielen dospelé osoby, ale aj deti a adolescentov. Vo väčšine Európskych krajín sa prevalencia nadhmotnosti a obezity pohybuje okolo 50 % v dospeljej populácii a zodpovedá za rozvoj 80 % prípadov DM2T (pre tento úzky vzťah často hovoríme o diabetize), 35 % prípadov ischemickej choroby srdca (IChS), 55 % prípadov artériovej hypertenzie (AHT), za nárast nádorových ochorení, depresí, čo následne vedie k zvýšenej chorobnosti a úmrtnosti. Napriek tomu, že obezitu považujeme za chronické relapsujúce ochorenie spájajúce sa s mnohopočetnými

komplikáciami (metabolické, štrukturálne, zápalové, neoplastické, degeneratívne), jej manažment sa výrazne odlišuje v rámci krajín Európskej únie [3–5].

Priemerný BMI (index telesnej hmotnosti, body mass index) sa v kohorte 25 až 64-ročných Slovákov v rokoch 1993–2011 zvýšil v priemere o 5,3 % u mužov a 2,8 % u žien [6].

Podľa údajov z roku 2012 sa v pásme nadhmotnosti a obezity nachádzajú približne dve tretiny slovenskej dospelaj populácie. 7 z 10 slovenských mužov vo veku 18–64 rokov a 6 z 10 slovenských žien rovnakého veku má nadhmotnosť alebo obezitu. 1 zo 4 mužov a 1 zo 4 žien má obezitu (BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) a III. stupeň obezity (BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup>) má viac ako 1 % slovenskej dospelaj populácie [7].

Diabezita začína byť obrovským problémom nielen zdravotným, ale aj sociálnym a ekonomickým. Preto sa nemôžeme čudovať, že súčasťou štandardov pre manažment diabetikov sa stáva aj manažment obezity diabetikov 2. typu. Začiatkom každého roka už tradične ADA (American Diabetes Association) publikuje podrobné štandardy venované manažmentu diabetikov a v ostatných rokoch aj so samostatnou kapitolou zameranou na manažment obezity diabetikov 2. typu [8].

V súčasnosti máme k dispozícii nespočetne veľa silných a konzistentných dôkazov, že včasný manažment nadhmotnosti a obezity môže ako oddialiť prechod z prediabetických štádií do DM2T, tak aj výrazne zlepšiť liečbu diabetikov 2. typu. Často v klinickej praxi hovoríme o tom, že liečbou DM nie sme schopní liečiť obezitu, ale liečbou a manažmentom obezity sme schopní predísť rozvoju DM2T. U diabetikov s nadhmotnosťou a obezitou malá, ale trvalá redukcia hmotnosti vedie k významnému zlepšeniu regulácie glykémie, ako aj ku zníženiu potreby anti-diabetickej liečby [9,10]. Máme dôkazy o tom, že naordinovanie VLCD (very low calorie diet) vedie u obezity diabetikov 2. typu k poklesu glykovaného hemoglobínu (HbA<sub>1c</sub>) na hodnotu 6,5 % (48 mmol/mol) a k poklesu glykémie na lačno do 7,0 mmol/l) bez farmakologickej liečby [11]. Zlepšenie glykemickej kompenzácie spôsobené redukciami hmotnosti však môžeme očakávať vo včasných štádiách DM2T, kedy s obezitou spojená inzulínová rezistencia (IR) spôsobuje reverzibilnú dysfunkciu B-buniek s relatívne zachovanou produkciou inzulínu.

Manažment obezity diabetikov 2. typu (diabesity) pozostáva z nefarmakologickej liečby (diétne opatrenia, pohybová aktivita, behaviorálna liečba), farmakologickej liečby (antidiabetiká, antiobezitiká) a bariatrickej/metabolickej chirurgie. Špecifikom u diabetikov

2. typu je, že pri rovnakom režime (nefarmakologický alebo farmakologický, resp. najčastejšie kombinácia oboch) zredukujú menej hmotnosti v porovnaní s nediabetikmi a taktiež priberajú na hmotnosti rýchlejšie ako nediabetici. V manažmente obezity diabetikov je dôležitý výber hmotnostne neutrálnej alebo hmotnosť znižujúcej anti-diabetickej liečby (perorálne a injekčné anti-diabetiká, inzulíny), ale aj hmotnostne neutrálnej liečby súvisiacej s najčastejšími pridruženými ochoreniami (artériová hypertenzia). V prísne indikovaných prípadoch môžeme liečbu doplniť o antiobezitiká a bariatrickú/metabolicnú chirurgiu (tab. 1).

Redukcia hmotnosti (nefarmakologickým alebo farmakologickým prístupom) by sa mala stať prvotným prístupom tak v prevencii, ako aj liečbe DM2T.

### Diétne opatrenia, fyzická aktivita a behaviorálna terapia

Prvou líniou v liečbe diabesity je kombinácia nízko-kalorickej diéty, zvýšenej pohybovej aktivity a behaviorálnej terapie.

Výživa bola a stále ostáva základným kameňom manažmentu diabetes mellitus. V stanoviskách mnohých odborných spoločností sa zdôrazňuje význam nutričného manažmentu u diabetikov 2. typu od úrovne primárnej prevencie až po úroveň terciárnej prevencie. V prvom priblížení je vhodné dosiahnuť energetický deficit 500–750 kcal/deň alebo upraviť denný energetický príjem na 1200–1500 kcal/deň pre ženy a 1500–1800 kcal/deň pre mužov s ohľadom na bazálnu telesnú hmotnosť. Hoci benefity vidíme už pri malom poklese hmotnosti (cca 5 %), optimálny je pretrvávajúci pokles hmotnosti približne o 7 %. Redukcia hmotnosti v relatívne malom rozsahu (5–7 %) je u diabetikov s nadhmotnosťou a obezitou extrémne dôležitá, vedie ku zlepšeniu ako glykemickej kontroly (nutná pre oddialenie mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií), tak aj ku zlepšeniu ďalších kardiometabolických rizikových faktorov (krvný tlak, triacylglyceroly, LDL-cholesterol, HDL-cholesterol). Jednotlivé typy diét musia byť vybrané individuálne, mnohé z nich vedú k rovnakej kalorickej reštrikcii napriek odlišnosti v obsahu bielkovín, karbohydrátov a tukov. Avšak účinné sú iba vtedy, ak pomocou nich dosiahneme potrebný energetický deficit.

Veľké nádeje sme vkladali do štúdie Look AHEAD (the Action for Health in Diabetes). Štúdia síce nepotvrdila hypotézu, že intenzívna zmena životného štýlu bude viesť k redukcii kardiovaskulárnych príhod u diabetikov 2. typu s nadhmotnosťou alebo obezitou, ale uká-

Tab. 1 | Možnosti liečby nadhmotnosti a obezity u diabetikov 2. typu. Upravené podľa [8]

| liečba                                       | BMI kategória (kg/m <sup>2</sup> ) |           |           |           |           |
|--|------------------------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|  | 25,0–26,9                          | 27,0–29,9 | 30,0–34,9 | 35,0–39,9 | $\geq 40$ |
| diéta, fyzická aktivita, behaviorálna liečba | *                                  | *         | *         | *         | *         |
| farmakoterapia-antiobezitiká                 |                                    | *         | *         | *         | *         |
| bariatrická/metabolicná chirurgia            |                                    |           | *         | *         | *         |

\*liečba indikovaná pre vybraných motivovaných pacientov

zala na to, že aj u diabetikov 2. typu dokážeme dosiahnuť redukciu hmotnosti [12,13]. V skupine s intenzívnou zmenou životného štýlu (diéta – deficit 500–750 kcal/deň, fyzická aktivita – 200–300 min/týždeň, behaviorálna terapia) bol priemerný pokles hmotnosti 4,7 %, približne 50 % účastníkov zredukovalo viac ako 5 % a 27 % zredukovalo viac ako 10 % z iniciálnej hmotnosti po 8 rokoch trvania štúdie. V rámci štúdie Look AHEAD použili dlhodobo aj parciálnu náhradu jedla (1 alebo 2 jedlá za deň, s preddefinovaným množstvom energie), čo viedlo u diabetikov 2. typu k poklesu hmotnosti.

Účastníci v intenzívnom ramene dosiahli ekvivalentnú kontrolu rizikových faktorov ako v štandardnom ramene, ale vyžadovali menej antidiabetickej, antihypertenzívnej a hypolipidemickkej medikácie. V sekundárnych analýzach štúdie bolo zdokumentované zlepšenie mobility, zlepšenie fyzických a sexuálnych funkcií, zlepšenie kvality života.

Nedávno bol publikovaný systematický prehľad komerčných programov zameraných na redukciu hmotnosti a poukázal na efektívnosť mnohých z nich [14]. Diétna a režimové opatrenia a behaviorálna terapia tvoria neoddeliteľnú a dôležitú súčasť manažmentu obéznych diabetikov 2. typu.

## Antidiabetiká v manažmente obézneho diabetika 2. typu

Metaanalýza 227 randomizovaných klinických štúdií s antihyperglykemickou liečbou u diabetikov 2. typu poukázala na fakt, že zmeny glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ) nie sú spojené so vstupnými hodnotami BMI, čo indikuje, že obézni diabetici profitujú z rovnakej liečby rovnako ako neobézni diabetici [15].

Avšak v liečbe väčšiny diabetikov 2. typu by sme mali používať antidiabetiká, ktoré sú hmotnostne neutrálne (inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 – DPP4), resp. vedú ku poklesu hmotnosti (metformín, agonisty receptora glukagónu podobného peptidu 1 – GLP1 RA, inhibítory sodíko-glukózového kontrtransportéra 2 – SGLT2 – glukuretiká), v prípade inzulínoterapie využívať inzulíny (ana-

lógy), ktoré zvyšujú hmotnosť v čo najnižšej možnej miere, resp. dostupné kombinácie inzulínu s GLP1 RA (tab. 2) [16].

Metformín je liekom prvej voľby u všetkých diabetikov 2. typu. Metformín je hmotnostne neutrálny, prípadne vedie ku poklesu hmotnosti. Vo viacerých štúdiách bol dokázaný pokles hmotnosti o 0,6–2,9 kg u pacientov na monoterapii metformínom, pričom najväčší pokles hmotnosti sa dosahoval v priebehu prvého roka liečby. Priaznivý efekt metformínu na hmotnosť vyplýva z redukcie hyperinzulinémie, zníženia frekvencie jedál (súvislosť s takmer žiadnym výskytom hypoglykémii pri monoterapii metformínom), zníženia apetítu vo vzťahu s jeho gastrointestinálnymi účinkami alebo s efektom na centrá hladu a sýtosti v hypotalame. Podľa publikovaných metanalýz v kombináčnej liečbe metformín znižuje nárast hmotnosti spojenej s liečbou inými perorálnymi antidiabetikami (deriváty sulfonylurey – SU, tiazolidindióny) alebo inzulínom. Prídanie GLP1 RA (resp. SGLT2) k metformínu viedlo ku významnejšie poklesu hmotnosti, zatiaľ čo inhibítory DPP4 boli hmotnostne neutrálne. Efekt na redukciu hmotnosti bol demonštrovaný aj u pacientov, u ktorých boli GLP1 RA pridávané ako tretolíniová liečba ku kombinácii metformín-sulfonylurea alebo metformín-tiazolidindióny [16,17].

GLP1 RA sú parenterálne (subkutánne) podávané antidiabetiká zlepšujúce dlhodobo ako metabolickú kompenzáciu, tak aj hmotnosť u diabetikov 2. typu. V súčasnosti máme k dispozícii exenatid (aj exenatid s postupným uvoľňovaním – EQW/exenatid once weekly), liraglutid a lixisenatid. GLP1 RA (okrem efektu na glykemickú kompenzáciu pôsobia aj centrálnie (stimuláciou nervových plexov v tráviacom trakte), čím znižujú čiastočne chuť do jedla s následnou redukciou hmotnosti [18].

V 6-mesačných klinických štúdiách podávanie exenatidu v kombinácii s metformínom alebo SU viedlo ku poklesu hmotnosti od 0,9 kg (pokiaľ bol exenatid pridaný ku kombinácii metformín-SU) do 2,5 kg (pri pridaní ku samotnému metformínu). V rámci otvoreného

Tab. 2 | Vplyv antidiabetickej liečby na hmotnosť

| očakávaná zmena hmotnosti   |  |   |
|---|--|---|
| <b>nárast hmotnosti</b>   |  |   |
| deriváty sulfonylurey   | 1,0–5,0 kg   |   |
| tiazolidindióny (pioglitazón)   | 3,0 kg   |   |
| inzulíny  | NPH-inzulín  | 8,0 kg  |
|   | glargin  | 4,0 kg  |
|   | detemir  | hmotnostne neutrálny alebo nárast hmotnosti od 0–1,5 kg |
| <b>hmotnostne neutrálne</b>   |  |   |
| inhibítory $\alpha$ -glukozidázy  | hmotnostne neutrálne                                 |   |
| inhibítory DPP4 (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, alogliptín, linagliptín) | hmotnostne neutrálne (linagliptín – 1,7 kg)          |   |
| <b>pokles hmotnosti</b>   |  |   |
| metformín   | hmotnostne neutrálny alebo pokles hmotnosti 0–1,5 kg |   |
| GLP1 RA (exenatid, liraglutid, lixisenatid)                                       | pokles hmotnosti 1,0–3,0 kg                          |   |
| inhibítory SGLT2 (kanagliflozín, dapagliflozín, empagliflozín)                    | pokles hmotnosti 2,5–5,0 kg                          |   |

predženia štúdie trojročná liečba exenatidom v kombinácii s metformínom alebo SU viedla ku progresívnemu zníženiu telesnej hmotnosti (priemerný pokles o 5,3 kg). Exenatid s postupným uvoľňovaním viedol v rámci klinického skúšania DURATION (Diabetes therapy Utilization: Researching changes in A1c, Weight, and Other Factors Through Intervention with exenatide ONce weekly) 1–6 k výraznejšiemu zníženiu hmotnosti v porovnaní so sitagliptínom; priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti bolo pozorované u pioglitazónu a inzulínu glargínu titrovaného k cieľovým hodnotám [18,19].

Liraglutid sa u diabetikov 2. typu (ako antidiabetikum) podáva v dávkach od 0,6 do 1,8 mg. Práve klinické štúdie programu LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), ktoré dokumentovali pokles hmotnosti, upozornili na možnosť využitia liraglutidu aj ako antiobezitika (v dávke 3,0 mg denne s.c.) [18,19].

Uvoľnenie lixisenatidu do klinickej praxe bolo založené na pozitívnych výsledkoch programu klinických štúdií v 3. fáze klinického skúšania (GETGOAL), v ktorých okrem zlepšenia glykemickej kompenzácie došlo k poklesu alebo obmedzeniu predpokladaného nárastu hmotnosti u osôb liečených napr. kombináciou s derivátmi SU alebo v kombinácii s inzulínom, bez rizika hyglykémii [18,19].

Ďalšia skupina perorálnych antidiabetík inhibítory DPP4 (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, alogliptín) má všeobecne neutrálny vplyv na hmotnosť. Klinické štúdie s linagliptínom poukazujú na pokles hmotnosti o 1,7 kg [19].

Obidve skupiny inkretínov (GLP1 RA, inhibítory DPP4) sú veľmi sľubné v medikamentóznej liečbe diabetikov 2. typu s nadhmotnosťou alebo obezitou [18,19].

**Tab. 3 | Rozdelenie antipsychotík podľa ich vzťahu ku hmotnosti**

|                      |                            |
|----------------------|----------------------------|
| znižujúce hmotnosť   | bupropion                  |
|                      | venlafaxín                 |
|                      | desvenlafaxín              |
|                      | lamotrigín                 |
|                      | ziprasidon                 |
| hmotnostne neutrálné | haloperidol                |
|                      | aripiprazol                |
| zvyšujúce hmotnosť   | tricyklické antidepresíva  |
|                      | inhibítory monoaminoxidázy |
|                      | paroxetín                  |
|                      | escitalopram               |
|                      | lítium                     |
|                      | olanzapín                  |
|                      | klozapín                   |
|                      | risperidón                 |
|                      | karbamazepín               |
|                      | valproát                   |
|                      | divalproex                 |
| mirtazapín           |                            |

Novou skupinou liekov s veľmi priaznivým efektom na hmotnosť u diabetikov 2. typu sú SGLT2 inhibítory (kanagliflozín, dapagliflozín, ertugliflozín). Vedú k zníženiu reabsorpcie glukózy v proximálnom tubule obličiek s následnou zvýšenou glykozúriou. Strata 50–85 g glukózy/deň (glykozúria) predstavuje 200–340 kcal/deň, čo je približne jedna desatina denného energetického príjmu pre väčšinu ľudí. Ak sa táto strata energetického príjmu nedoplňa, vedie k poklesu hmotnosti približne o 1 kg/za mesiac. Subštúdie s inhibítormi SGLT2 zamerané na analýzu zloženia tela (pomocou CT, MRI, DXA) potvrdili, že redukcia hmotnosti je spôsobená prevažne zmenšením viscerálneho a subkutánneho tukového tkaniva. Všetky menované gliflozíny v klinických štúdiách významne znižovali hmotnosť, pričom najlepšia redukcia sa dosiahla, pokiaľ boli použité v monoterapii alebo v kombinácii s metformínom. Ak sa použili v kombinácii s derivátmi SU alebo inzulínom, bol pokles hmotnosti menej výrazný. Efekt poklesu hmotnosti bol pozitívny aj z dlhodobého hľadiska [16,20].

Dapagliflozín podávaný raz denne v monoterapii alebo v kombinácii s metformínom v priebehu 6 mesiacov viedol ku redukcii hmotnosti približne o 2–3 kg. U pacientov liečených inzulínom súčasné podávanie dapagliflozínu viedlo ku redukcii dávky inzulínu a zlepšeniu glykemickej kompenzácie bez zvyšovania hmotnosti.

V rámci klinického programu CANTATA (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis) bola testovaná účinnosť a bezpečnosť kanagliflozínu v monoterapii, v kombinácii s metformínom, v kombinácii s metformínom a SU, metformínom a pioglitazónom a inzulínom. Kanagliflozín v dávkach 100 a 300 mg denne bol účinnejší v znižovaní hmotnosti v porovnaní s glimepiridom (– 3,7 kg/– 4,0 kg vs + 0,7 kg).

Aj ďalší z radu SGLT2 inhibítorov empagliflozín dokázal v klinických štúdiách významne ovplyvniť nielen glykemicкую kompenzáciu, ale aj pokles telesnej hmotnosti (v monoterapii, v kombinovanej liečbe s inzulínom, či metformínom). Empagliflozín v monoterapii po 90 týždňoch viedol ku poklesu telesnej hmotnosti o 2,2–4 kg, metformín o 1,3 kg, sitagliptín o 0,4 kg. Ak sa empagliflozín (10 mg, 25 mg /deň) pridal k bazálnemu inzulínu, po 78 týždňoch viedol k poklesu teles-

**Tab. 4 | Rozdelenie antihypertenzív a hypolipidémik podľa ich vzťahu ku hmotnosti**

|                      |  |
|----------------------|--|
| znižujúce hmotnosť   | ω-3 masné kyseliny (vysoké dávky)  |
| hmotnostne neutrálné | selektívne antagonisty β <sub>1</sub> -receptora                                   |
|                      | inhibítory ACEI  |
|                      | blokátory receptora pre angiotenzín  |
|                      | statíny  |
| zvyšujúce hmotnosť   | fibráty (fenofibrát)   |
|                      | niektoré antagonisty β <sub>1</sub> -receptora (atenolol, metoprolol, propranolol) |
|                      | niektoré agonisty α <sub>2</sub> -receptora  |

ACEI – inhibítory angiotenzín konvertujúceho enzýmu

nej hmotnosti oproti placebo (10 mg: -2,2 kg, 25 mg: -2,0 kg, placebo: +0,7 kg) [16, 20].

Obidve najnovšie skupiny liekov (GLP1 RA, SGLT2 inhibítory), okrem vyššie uvedených benefitov, majú aj dôkazy z nedávno publikovaných randomizovaných klinických štúdií o redukcii kardiovaskulárnej morbidity a mortality u diabetikov 2. typu. GLP1 RA pôsobia pravdepodobne antiaterogénne, SGLT2 inhibítory vedú k poklesu incidencie srdcového zlyhávania. Tieto lieky by sa mali stať štandardnou súčasťou liečby diabetikov 2. typu buď do 2-kombinácie s metformínom, alebo aj do 3-kombinácie (metformín, GLP1 RA, SGLT2 inhibítory) [21,22].

### Konkomitantná medikácia u obézneho diabetika 2. typu

Konkomitantná medikácia môže byť tiež príčinou nárastu hmotnosti u diabetikov 2. typu. Preto by sme mali mať komplexný prehľad o liečbe, ktorú pacient užíva, a pokiaľ je to možné, minimalizovať alebo hľadať alternatívu pre medikáciu, ktorá vedie k nárastu hmotnosti. Najčastejšie sú s nárastom hmotnosti spojené atypické antipsychotiká (klozapín, olanzapín, risperidón) a antidepresíva (tricyklické antidepresíva, selektívne inhibítory vychytávania serotonínu, inhibítory monoaminoxidázy), glukokortikoidy, perorálne kontraceptíva s obsahom progesterónu, anti-epileptiká (vrátane gabapentínu), antihistaminiká a anticholinergiká.

Príčinou nárastu hmotnosti môžu byť aj betablokáto-ry, tyreostatiká, alebo aplikácia vitamínov skupiny B (tab. 3 a tab. 4) [8].

### Antiobezitická v manažmente obézneho diabetika 2. typu

Pri preskripcii antiobezitik by sme sa mali riadiť niekoľkými zásadnými pravidlami. Farmakologická liečba obezity je odporúčaná u pacientov s BMI  $\geq 30$  alebo u pacientov s BMI 27,0–29,9 so súčasným výskytom komorbidity (arteriálna hypertenzia, DM2T, dyslipidémia). Zásadou je pokračovanie v modifikácii životného štýlu

(diéta, pohybová aktivita, behaviorálna terapia). Cieľom kombinácie nefarmakologickej a farmakologickej liečby je zvýšiť komplianciu pacienta a udržať dosiahnutý pokles hmotnosti [23].

Farmakoterapia má byť použitá v súlade so schválenými indikáciami a obmedzeniami. Vždy sa musíme venovať podrobne osobnej anamnéze, prítomnosti komorbidity, ako aj liekovej anamnéze. Lekár, ktorý predpisuje antiobezitikum, musí poznať jeho kontraindikácie a liekové interakcie, ako aj výskyt možných nežiaducich udalostí. Musíme si uvedomiť, že žiadna liečba nie je rovnako efektívna u každého pacienta. Individuálna odpoveď v podobe poklesu hmotnosti je vysoko variabilná v závislosti od medikácie, ako aj od intervencií zameraných na životný štýl. Zároveň treba vedieť, že nie každý pacient môže byť vhodný pre určitú liečbu. Antiobezitickú liečbu vzhľadom na chronicitu obezity budeme predpisovať a podávať pacientovi dlhodobo, preto k nej pristupujeme s maximálnou zodpovednosťou. Účinnosť farmakoterapie vyhodnocujeme po prvých 3 mesiacoch liečby. Za vyhovujúci úbytok hmotnosti považujeme  $> 5\%$  pokles hmotnosti u nediabetikov a  $> 3\%$  pokles hmotnosti u diabetikov. Realistickejším indikátorom pre úspešnosť liečby je pokles obvodu pásu alebo meranie zloženia tela. Nedokážeme však predpovedať, kto bude odpovedať na liečbu dobre a kto nie. V klinickej praxi nájdeme približne 20–25 % nonresponderov (nedochádza k poklesu hmotnosti po prvých 3 mesiacoch). V tomto prípade liečbu ukončujeme a použijeme (pokiaľ existuje) alternatívu k nej (tab. 5) [24,25].

Nie všetci lekári zdieľajú pozitívny pohľad na farmakoterapiu obezity, čo je aj pochopiteľné. V nedávnej minulosti sme zažili niekoľko antiobezitik, ktoré boli stiahnuté z trhu: fenfluramín, dexfenfluramín (výskyt valvulopatií), rimonabant (nárast počtu suicidií, úzkosť a depresii), sibutramín (zvýšenie krvného tlaku a nárast kardiovaskulárneho rizika). Tieto udalosti prispeli k negatívnemu dojmu v súvislosti s antiobezitickou liečbou. Pravdou je však aj to, že mnohí lekári nemali dostatočný

Tab. 5 | Základné princípy liečby antiobezitikami

|                    |   |
|--------------------|---|
| <b>indikácie</b>   | pacienti s BMI $\geq 30$ alebo s BMI 27,0–29,9 so súčasným výskytom komorbidity (arteriálna hypertenzia, DM2T, dyslipidémia, syndróm spánkového apnoe...) |
|                    | vždy v kombinácii s modifikáciou životného štýlu a behaviorálnou terapiou   |
| <b>cieľ</b>        | zlepšenie kompliancie pacienta s modifikáciou životného štýlu   |
|                    | redukcia hmotnosti  |
|                    | udržanie dosiahnutého poklesu hmotnosti   |
| <b>poznanie</b>    | podrobná anamnéza a vyšetrenie pacienta (rodinná, osobná, lieková, prítomnosť komorbidity aj)   |
|                    | použitie liečby v súlade so schválenými indikáciami a obmedzeniami (poznanie kontraindikácií a možných nežiaducich udalostí)                              |
|                    | dôsledné poučenie pacienta o možnom výskyt nezhodných udalostí (zlepšenie kompliancie)  |
|                    | účinnosť farmakoterapie vyhodnocujeme po prvých 3 mesiacoch liečby  |
| <b>zhodnotenie</b> | odpoveď na liečbu je vysoko variabilná v závislosti od medikácie, ako aj od intervencií zameraných na životný štýl  |
|                    | za vyhovujúci úbytok hmotnosti považujeme $> 5\%$ pokles hmotnosti u nediabetikov a $> 3\%$ pokles hmotnosti u diabetikov                                 |
|                    | v klinickej praxi je približne 20–25 % nonresponderov   |
|                    | ak nedochádza k poklesu hmotnosti, liečbu ukončujeme a použijeme alternatívu (pokiaľ existuje)  |

tréning a skúsenosti s chronickou medikamentóznou liečbou obezity.

Situácia na trhu antiobezitík sa však mení. V súčasnosti je v USA na dlhodobú chronickú liečbu obezity schválených FDA 5 liekov: orlistat (1997), lorkaserín, fentermín/topiramát ER (2012), naltrexón SR/bupropiión SR (2014) a liraglutid 3,0 mg (2014). V EÚ máme momentálne schválené 3 lieky na chronickú liečbu obezity: orlistat (1997), kombináciu naltrexón SR/bupropiión SR (marec 2015) a liraglutid 3,0 mg (2015), tab. 6, avšak reálne u nás máme od októbra 2016 k dispozícii iba kombináciu naltrexón SR/bupropiión SR.

### Naltrexón SR/bupropiión SR

Naltrexón SR/bupropiión SR je centrálné pôsobiace antiobezitikum s duálnym mechanizmom účinku, ktoré obsahuje dve účinné látky: naltrexón SR a bupropiión SR (sustained release). Tieto dve látky používame dlhodobo na liečbu depresii a odvykania od fajčenia (bupropiión) a na liečbu závislosti na alkohole a opioidoch (naltrexón). Kombinácia naltrexón SR/bupropiión SR prináša dvojitý mechanizmus účinku, ktorý ovplyvňuje v centrálnom nervovom systéme dráhy súvisiace s reguláciou pocitu hladu a sýtosti a pocitu uspokojenia. Synergizmus kombinácie naltrexón SR (antagonista opioidných receptorov) a bupropiión SR (mierny inhibitor spätného vychytávania dopamínu/noradrenalinu v dopamínových oblastiach mozgu) vedie k potlačeniu chuti na jedlo a potreby sa najesť. Súčasne ovplyvňuje aj zvýšenie výdaja energie. Ovplyvnenie centier odmeny vedie k zníženiu túžby („baženia“, cravingu) dať si niečo dobrého. Zatiaľ čo bupropiión SR vedie k miernemu poklesu hmotnosti, naltrexón SR pridaný k bupropiiónu zvyšuje pokles hmotnosti [26].

K dispozícii máme výsledky COR (Contrave Obesity Research) programu, do 3. fázy klinického skúšania COR-I COR-II a COR-Diabetes bolo zaradených 4 500 pacientov. Kombinácia naltrexón SR/bupropiión SR viedla v týchto štúdiách, okrem poklesu hmotnosti a obvodu pásu, ku zlepšeniu kardiometabolických rizikových faktorov (priaznivé ovplyvnenie lipidového spektra, pokles glykémie, glykovaného hemoglobínu, inzulinémie nalačno, ovplyvnenie parametrov lipidového spektra, zníženie markerov chronického subklinického zápalu) [27–30].

Budeme sa ďalej venovať štúdiu, ktorá bola zameraná na účinnosť a bezpečnosť kombinácie naltrexón SR/bupropiión SR u diabetikov 2. typu s nadhmotnos-

ťou alebo obezitou s alebo bez perorálnej antidiabetickej terapie. Išlo o 56-týždňovú, dvojito zaslepenú, placebo kontrolovanú štúdiu u 505 diabetikov 2. typu so štandardnou modifikáciou životného štýlu a boli randomizovaní v pomere 2 : 1 na aktívnu liečbu alebo placebo. Fixná kombinácia naltrexón SR/bupropiión SR viedla k signifikantne vyššej redukcii hmotnosti (25,0 vs 21,8 %; p 0,001) a proporcii pacientov, ktorí dosiahli viac ako 5% pokles hmotnosti (44,5 vs 18,9 %, p 0,001) v porovnaní s placebom. Aktívna liečba viedla aj k podstatnej redukcii HbA<sub>1c</sub> približne o 0,5 %, bez výskytu hypoglykémii, ako aj k zlepšeniu koncentrácií triacylglycerolov, HDL-cholesterolu [29].

Najvyšší efekt na redukciiu hmotnosti bol pozorovaný pri kombinácii modifikácie životného štýlu s medicáciou (80 % pacientov dosiahlo pokles hmotnosti ≥ 5 % a 55 % dosiahlo pokles hmotnosti ≥ 10 %). Od tejto kombinačnej antiobezitickej liečby očakávame predovšetkým pokles telesnej hmotnosti (≥5 alebo ≥ 10 %), a to aj v skupine diabetikov 2. typu, u ktorých redukciiu hmotnosti dosiahneme podstatne ťažšie. Ďalším dôležitým bodom je udržanie zredukovanej telesnej hmotnosti (nesmierne významný fakt, lebo obézne osoby často zredukujú hmotnosť a následne priberú viac ako zredukovali) [30].

V týchto štúdiách bola sledovaná aj bezpečnosť kombinácie naltrexón SR/bupropiión SR. Najčastejšími ne-

### Schéma 1 | Liečba kombináciou naltrexónSR/bupropiión SR

#### Indikácie

V kombinácii s redukčnou diétou a zvýšenou fyzickou aktivitou pre manažment hmotnosti u dospelých pacientov (≥ 18 rokov veku) s iničiálnym BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> (obezita), alebo BMI ≥ 27 kg/m<sup>2</sup> až < 30 kg/m<sup>2</sup> (nadhmotnosť) s prítomnosťou jednej alebo viacerých s obeziou asociovaných ochorení (DM2T, kontrolovaná artériová hypertenzia, poruchy metabolizmu tukov).

#### Dávku zvyšujeme postupne počas 4-týždňovej periódy

| týždeň    | ráno | večer |
|-----------|------|-------|
| 1         | ●    |       |
| 2         | ●    | ●     |
| 3         | ●●   | ●     |
| 4 a ďalej | ●●   | ●●    |

● 1 tbl obsahuje 8 mg naltrexón hydrochloridu a 90 mg bupropiion chloridu  
**maximálna odporúčaná denná dávka je 32 mg naltrexón-hydrochloridu a 360 mg bupropiion hydrochloridu**

Liečbu naltrexón/bupropiion ukončujeme po 16 týždňoch, ak pacient nedosiahne pokles 5 % iničiálnej hmotnosti. Liečbu následne prehodnocujeme v ročných intervaloch.

Tab. 6 | Antiobezitická schválené v súčasnosti na chronický manažment obezity

| účinná látka               | mechanizmus účinku   | schválený |          |
|----------------------------|--|-----------|----------|
|                            |  | USA (FDA) | EÚ (EMA) |
| orlistat                   | inhibitor pankreatickej lipázy   | 1997      | 1997     |
| lorkaserín                 | selektívny agonista 5-HT <sub>2c</sub> serotoninových receptorov                         | 2012      |          |
| fentermín/topiramát ER     | sympatikomimetikum/agonista GABA   | 2012      |          |
| naltrexón SR/bupropiión SR | antagonista opioidných receptorov/inhibitor spätného vychytávania dopamínu/noradrenalinu | 2014      | 2015     |
| liraglutid 3,0 mg          | agonista GLP1-receptora  | 2014      | 2015     |

žiaducimi udalosťami boli nevoľnosť, zápcha, bolesti hlavy, sucho v ústach a zvracanie, v rámci klinického programu bolo zaznamenané malé zvýšenie krvného tlaku a tepovej frekvencie [27–30].

Kombinácia naltrexón SR/bupropión SR je určená ako nadstavba ku nízkokalorickej diéte v kombinácii so zvýšenou pohybovou aktivitou pre dospelých pacientov starších ako 18 rokov s BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> alebo pre dospelých pacientov s BMI  $\geq 27$  kg/m<sup>2</sup> s prítomnosťou DM2T, poruchami metabolizmu tukov alebo s prítomnou dobre kontrolovanou artériovou hypertenziou.

Maximálna dávka 4 tbl denne sa dosiahne postupným titrovaním v priebehu 4 týždňov. Po 4 mesiacoch by sa mal prehodnotiť efekt liečby. Môžu existovať aj osoby, ktoré na liečbu nereagujú, liečbu v tomto prípade vysadzujeme. Ak je však liečba úspešná (pokles hmotnosti je  $\geq 5\%$ , u diabetikov 2. typu  $\geq 3\%$ ), v liečbe pokračujeme a ďalšie prehodnotenie sa vykonáva po roku. Liečbu kombináciou naltrexón SR/bupropión SR indikuje lekár, ale nie je hradená z verejného zdravotného poistenia, čiže ju plne hradí pacient (schéma 1).

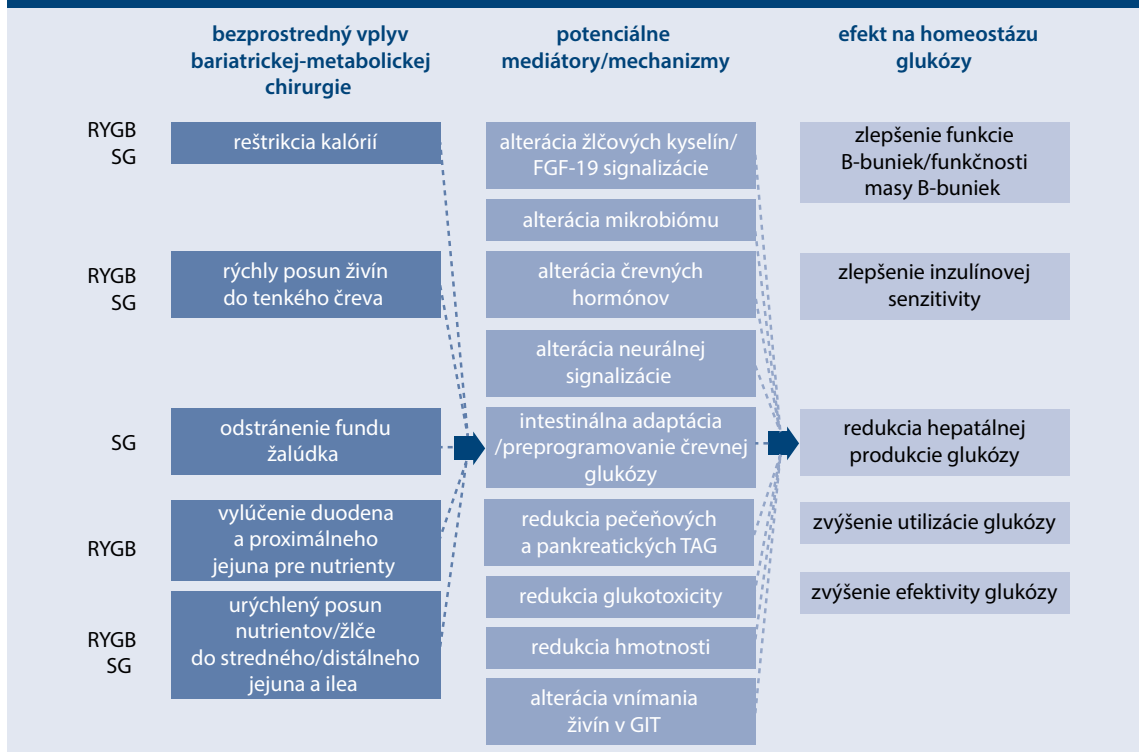
V preskripčnej informácii o lieku je uvedené, že kombinácia naltrexón SR/bupropión SR by mala byť predpisovaná pacientom s dobre kontrolovanou hypertenziou a krvný tlak by mal byť pravidelne monitorovaný počas prvých týždňov liečby. Pri iniciácii liečby sa môže

vyskytnúť nauzea, ktorej sa však dá predísť postupným zvyšovaním dávky v priebehu štyroch týždňov. V štúdiách 3. fázy klinického skúšania nebol zaznamenaný zvýšený počet suicídií. Vzácnou, ale závažnou nežiaducou udalosťou v súvislosti s bupropiónom je vznik záchvatov, nepoužívame ho preto u pacientov so zvýšeným rizikom záchvatov. Ďalšou skupinou vyžadujúcou zvýšenú opatrnosť sú nadmerní konzumenti alkoholu, ktorí majú nižší prah pre rozvoj záchvatov, čiže tento liek nemusí byť pre nich výhodný. Tiež by sme nemali túto kombináciu predpisovať osobám chronicky užívajúcim opioidy (pre zložku naltrexónu). Musíme byť opatrní u osôb užívajúcich (kvôli bupropiónu) inhibítory monoaminoxidázy (IMAO), rovnako ako iné SSRI (selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu) a serotonérgné lieky. Kombinácia s IMAO je kontraindikovaná. Gravidita je taktiež kontraindikáciou použitia tejto terapie [27–30].

### Metabolická chirurgia – nová možnosť v algoritme liečby diabetikov 2.typu

Od 50. rokov minulého storočia viedli operačné zátkroky na tráviacom trakte (bariatrická chirurgia) k dlhotrvajúcemu poklesu hmotnosti u pacientov s ťažkou obezitou a stali sa najefektívnejšou liečbou pre dosiahnutie signifikantnej a pretrvávajúcej redukcie hmotnosti.

Schéma 2 | Mechanizmy vedúce k zlepšeniu homeostázy glukózy po bariatrickej-metabolickej chirurgii. Upravené podľa [33]



FGF-19 – ileom derivovaný enterokín GIT – gastrointestinálny trakt RYGB – RY gastrický bypass SG – sleeve/rukávová gastrektómia TAG – triacylglyceroly

Využitie bariatrickej chirurgie bolo obmedzené na operácie u ťažko obéznych jedincov s BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> alebo u pacientov s BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup> s vážnymi pridruženými ochoreniami súvisiacimi s obezitou [31].

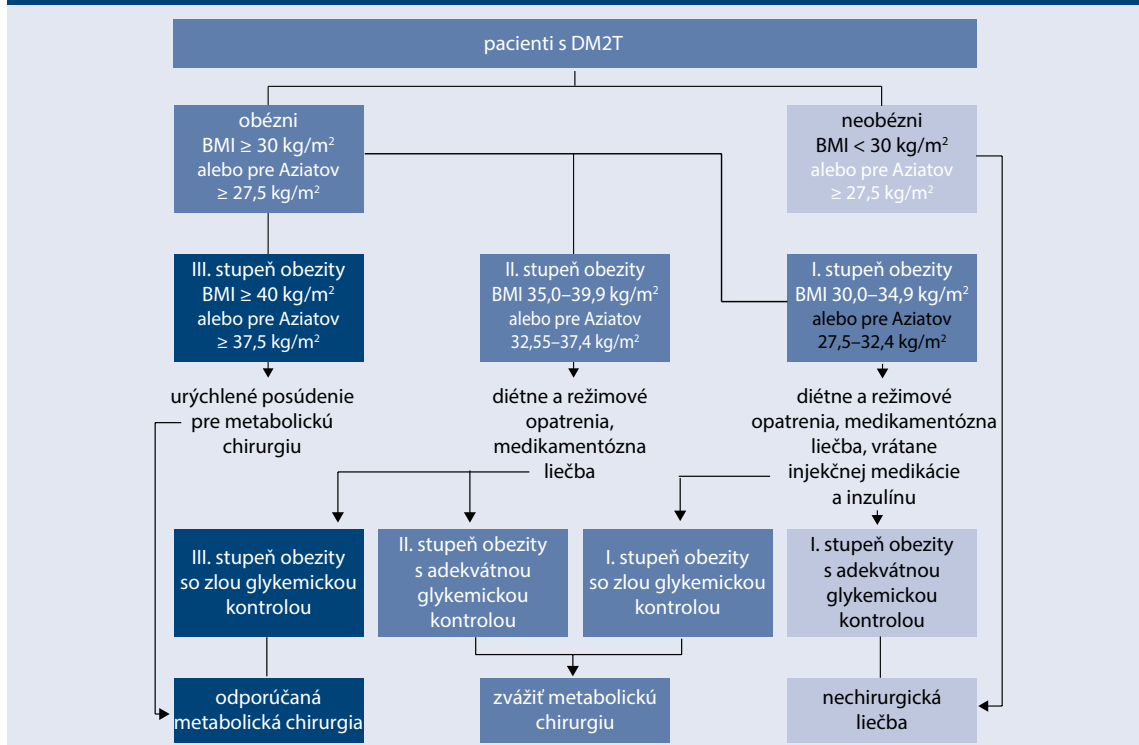
Klasické modely bariatrickej chirurgie však boli účinné nie preto, že by iba obmedzovali príjem potravy alebo spôsobili malabsorpciu živín, ale preto, že došlo k zmene fyziologických mechanizmov (ovplyvnenie gastrointestinálnych endokrinných a neuronálnych signálov do mozgu i alterácia gastrointestinálnych signálov k ostatným tkanivám – pankreas, pečeň). V súčasnosti máme k dispozícii veľa dôkazov, ktoré poukazujú na efekt bariatrických operácií u diabetikov 2. typu. „Antidiabetický“ impakt bariatrických procedúr je výsledkom nielen redukcie príjmu potravy a hmotnosti, ale aj ďalších prídavných od hmotnosti nezávislých známych i menej známych mechanizmov (neuroendokrinných mechanizmov) (schéma 2) [32,33].

Bariatrická/metabolická chirurgia sa stáva veľmi účinným spôsobom manipulácie fyziologických mechanizmov, výhodou je, že ju môžeme (aj musíme) efektívne kombinovať s ďalšími možnosťami terapie. Tieto zistenia viedli v obrovskom posune v myslení, z bariatrickej chirurgie sa stala metabolická chirurgia. Pod pojmom metabolická chirurgia rozumieme elektívnu operačnú liečbu na tráviacom trakte, ktorá vedie k zlepšeniu, v ideálnom prípade až k vymiznutiu metabolických komplikácií obezity, primárne k zlepšeniu alebo až ku remisii DM2T.

Pri posune od bariatrickej k metabolickej chirurgii zohrali dôležitú úlohu viaceré multidisciplinárne stretnutia odborníkov. V roku 2007 sa konalo prvé stretnutie DSS-I (Diabetes Surgery Summit-I) [34], ktoré dosiahlo konsenzus o tom, že operácie na gastrointestinálnom trakte by mohli byť považované za nástroj na dosiahnutie lepšej kontroly u diabetikov 2. typu, dokonca aj u pacientov s BMI 30 – 35 kg/m<sup>2</sup>. Od tých čias sa vďaka nárastu klinických štúdií (prevažne krátko alebo stredne-dlhodobých), ako aj počtu vykonaných bariatrických operácií dramaticky zvýšili vedomosti o mechanizmoch zodpovedných za zlepšenie glykemickej kontroly, ako aj poklesu kardiometabolických rizikových faktorov [35]. Druhé stretnutie DSS-II (Diabetes Surgery Summit-II) sa konalo v Londýne v septembri 2015, v spolupráci so zástupcami najdôležitejších spoločností zaoberajúcich sa liečbou diabetu a obezity (15 medzinárodných spoločností). Cieľom bolo vytvorenie konsenzu pre selekciu diabetikov 2. typu pre metabolickú chirurgia. Návrh konsenzu bol podrobne diskutovaný aj v priebehu 3. svetového kongresu o intervenčnej liečbe diabetu 2. typu [36].

Výsledkom bolo v roku 2016 publikovanie 11 článkov v Diabetes Care, ktoré sú veľmi kvalitným súhrnom recentných údajov podporujúcich metabolickú chirurgia ako novú terapeutickú možnosť v manažmente diabetikov 2. typu. Na vzniku konsenzu spolupracovala multidisciplinárna skupina 48 medzinárodných expertov (75 % nechirurgov). Už v čase publikácie bol konsenzus

Schéma 3 | Rozhodovací algoritmus pre bariatrickú/metabolickú chirurgia u obéznych diabetikov 2. typu





široko multidisciplinárne podporený 45 odbornými spoločnosťami z celého sveta, ich počet neustále narastá [36]. V apríli 2017 tento konsenzus ratifikovala a podporila aj Slovenská diabetologická spoločnosť a Obezitologická sekcia Slovenskej diabetologickej spoločnosti. Čo si musíme uvedomiť je fakt, že nejde o odporúčania, ide o konsenzus, ktorý by sa mal stať súčasťou národných odporúčaní pre liečbu diabetikov 2. typu a súčasne to nie je konsenzus o liečbe obezity, ale konsenzus o bariatrickej-metabolickej liečbe diabetikov 2. typu.

Najčastejšie používanými metabolickými operáciami sú Roux-en-Y gastrický bypass (RYGB), sleeve gastrektómia (SG), laparoskopická adjustabilná gastrická bandáž (LAGB) a biliopankreatická diverzia (BPD) klasická alebo s duodenálnym prepojením (BPD-DS). Opis týchto operačných postupov bol publikovaný v článku venovanej bariatrickej/metabolickej chirurgii v časopise *Via Practica* v roku 2016 [37].

Každá z týchto operácií má vlastný pomer rizika k benefitom. RYGB je dobre štandardizovaný chirurgický výkon s priaznivejším pomerom risk-to-benefit u väčšiny diabetikov 2. typu. Dá sa povedať, že metabolická účinnosť klesá od biliopankreatickej diverzie cez gastrický bypass, sleeve gastrektómiu a bandáž žalúdka [37]. Takéto poradie platí aj pre remisiu DM2T i absolútnu redukciu glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ).

K dispozícii máme práce, ktoré poukazujú na pokles užívanej antidiabetickej liečby po 2 a 5 rokoch od vykonania bariatrickej/metabolickej operácie (BPD, RYGB). Pred vykonaním RYGB/BPD užívalo 53/53 % diabetikov 2. typu perorálne antidiabetiká, 16/5 % inzulín a 32/42 % kombináciu perorálnych antidiabetík s inzulínoterapiou. Po 2 rokoch od operácie RYGB/BPD 100/47 % diabetikov neužívalo žiadnu liečbu, po 5 rokoch bolo bez terapie 79/95 %, na kombinácii perorálnych antidiabetík s inzulínom 5/0 % a 16/5 % diabetikov 2. typu bolo na liečbe perorálnymi antidiabetikami [38].

Otvorenou otázkou vyžadujúcou ďalšie randomizované klinické štúdie je, či sa metabolická chirurgia spája s redukciami mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií v porovnaní so súčasnými intervenciami u diabetikov 2. typu.

Zatiaľ máme k dispozícii výsledky z dlhodobej observačnej štúdie SOS (The Swedish Obese Subjects) u obezých diabetikov 2. typu. Z kontrolnej skupiny 2 037 pacientov bolo 260 diabetikov 2. typu pri vstupe do štúdie, z operovaných 2 010 pacientov bolo 343 diabetikov 2. typu. Informácie o diabetických komplikáciách boli získané z národného zdravotného registra. Medián sledovania bol 10 rokov pre obidve skupiny pacientov, pre diabetické komplikácie bol medián sledovania 17,6 roka. Skupina s chirurgickou intervenciou mala vykonanú adjustabilnú a neadjustabilnú bandáž ( $n = 61$ ), vertikálnu gastroplastiku ( $n = 227$ ) alebo gastrický bypass ( $n = 55$ ). Kontrolná skupina dostala bežnú starostlivosť týkajúcu sa obezity a DM2T. Pri dlhodobom sledovaní bola kumulatívna incidencia mikrovaskulárnych komplikácií 41,8 na 1000 osobo-rokov (95% CI 35,3–49,5) v kontrolnej skupine a 20,6 na

1000 osobo-rokov (95% CI 17,0–24,9) v skupine s chirurgickou intervenciou (hazard ratio HR 0,44; 95% CI 0,34–0,56;  $P < 0,001$ ). Makrovaskulárne komplikácie sa vyskytli u 44,2 na 1000 osobo-rokov (95% CI 37,5–52,1) v kontrolnej skupine a 31,7 na 1000 osobo-rokov (95% CI 27,0–37,2) v chirurgicky riešenej skupine pacientov (HR 0,68; 95% CI 0,54–0,85;  $P = 0,001$ ). Bariatrická/metabolická chirurgia viedla k nižšiemu počtu mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií oproti bežnej starostlivosti [39].

SOS štúdia dokázala pozitívny vplyv bariatrických/metabolických prístupov na kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu (avšak väčšina pacientov v čase operácie nemala DM a počet KV-príhod bol nízky) [40]. Táto oblasť taktiež bude vyžadovať údaje z ďalších randomizovaných dlhodobých klinických štúdií.

Zatiaľ nemáme dostatok informácií o účinnosti jednotlivých procedúr v rôznych štádiách vývoja DM2T. Z kliniky je však zjavné, že s dĺžkou trvania diabetu, klesá aj pravdepodobnosť účinnosti akejkoľvek terapie. Preto je dôležité zachytávať už pacientov s vyšším rizikom rozvoja DM2T už v prediabetických štádiách a adekvátne ich liečiť.

Ďalšou dôležitou otázkou je hodnotenie remisie diabetu, ktoré sa momentálne deje na základe vysadenia všetkej antidiabetickej terapie. Avšak je toto rozumné z dlhodobého hľadiska, najmä čo sa týka vysadenia metformínu?

Metabolická chirurgia je potenciálne nákladovo najefektívnejšia možnosť liečby u obezých diabetikov 2. typu. Avšak potrebujeme ešte ďalšie štúdie, ktoré posúdia jej dlhodobý prínos. Dobrou správou je, že výskyt komplikácií u laparoskopických bariatrických výkonov je relatívne nízky.

Na základe uvedeného konsenzu metabolická chirurgia hrá kľúčovú úlohu u diabetikov 2. typu s BMI  $\geq 40$  kg/m<sup>2</sup> (III. stupeň obezity) bez ohľadu k úrovni kontroly glykémie alebo komplexnosť režimu antidiabetickej medikamentózne liečby. Diabetes mellitus je v tejto skupine pacientov veľmi ťažko manažovateľný a často sprevádzaný komorbiditami, ako je syndróm spánkového apnoe, artériová hypertenzia, dyslipidémia, nealkoholové stukovatenie pečene, artróza.

Metabolická chirurgia je indikovaná u diabetikov s BMI 35,0–39,9 kg/m<sup>2</sup> (II. stupeň obezity) s neadekvátne kontrolovanou hyperglykémiou pri kombinácii diétnych a režimových opatrení súčasne s optimálnou farmakoterapiou.

Po prvý krát v histórii sa v konsenze objavuje, že metabolická chirurgia by mohla byť indikovaná aj u pacientov s BMI 30,0 – 34,9 kg/m<sup>2</sup> (I. stupeň obezity), u ktorých optimálna liečba perorálnymi alebo injekčne aplikovanými antidiabetikami nevedie k adekvátnej kontrole hyperglykémie (rozhodovací algoritmus je uvedený v schéme 3).

Ďalším aspektom zdôrazňovaným v konsenze je, že metabolická chirurgia má byť vykonávaná vo veľkých centrách s multidisciplinárnym tímom so skúsenosťami v dlhodobom manažmente diabetikov a samozrejme so skúsenosťami vo vykonávaní gastrointestinálnej chirurgie.

Indikáciu pacienta pre metabolickú chirurgiu by mal určovať skúsený multidisciplinárny tím (chirurg, internista, diabetológ, endokrinológ, psychológ, dietológ s osobitnými odbornými znalosťami v starostlivosti o diabetikov). Kontraindikáciou pre metabolickú chirurgiu je DM 1. typu (ak nie je zákrok indikovaný z iných príčin, napríklad pre ťažkú obezitu), abúzus liekov a alkoholu, nekontrolované psychiatrické ochorenia, nedostatočné chápanie rizík a prínosov operačného riešenia, nepochopenie nutnosti dlhodobého sledovania, nespolupráca pri nutričnej suplementácii.

Po metabolickej chirurgii je potrebný dlhodobý monitoring mikronutrientov, nutričná suplementácia a podpora v takom rozsahu, ako je špecifikovaná v národných a medzinárodných odporúčaníach pre postoperačný manažment po bariatrickej alebo metabolickej chirurgii. Postoperačné sledovanie by malo zahŕňať chirurgické a nutričné vyšetrenia každých 6 mesiacov v priebehu prvých 2 pooperačných rokov, následne vyšetrenie raz ročne [36].

## Záver

Diabéza je reálnym problémom našej klinickej praxe. Redukcia hmotnosti vedie u obéznych diabetikov 2. typu k výraznému zlepšeniu kardiometabolických rizikových faktorov. Súčasné odporúčania na liečbu obéznych diabetikov volajú po komplexnej personalizovanej medicíne, ktorej jednoznačnou súčasťou má byť kombinácia nefarmakologickej liečby (diétne a režimové opatrenia, behaviorálna terapia), medikamentózne liečby (antidiabetiká, antiobezitika), ale v modernej dobe v indikovaných prípadoch aj bariatrickej/metabolickej chirurgie.

## Literatúra

- Národné centrum zdravotníckych informácií. Činnosť diabetologických ambulancií 2016. ZŠ-11/2017. Dostupné z WWW: <<http://www.nczi.sk>>.
- Fábryová Ľ. Farmakologická liečba obézneho diabetika 2. typu. In: Krahulec B, Fábryová Ľ, Holéczy P (eds) et al. Klinická obezitológia. Facta Medica: Brno 2013: 191–200. ISBN 978–80–904731–7–1.
- Uerlich MF, Yumuk V, Finer N et al. Obesity Management in Europe: Current Status and Objectives for the Future. *Obes Facts* 2016; 9(4): 273–283. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000445192>>.
- Hainer V, Tsigos C, Toplak H et al. Comment on the Paper by Uerlich et al: Obesity Management in Europe: Current Status and Objectives for the Future. *Obesity Facts* 2016; 9(4): 273–283. *Obes Facts* 2016; 9(6): 392–396. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000452249>>.
- Fábryová Ľ. Súčasná situácia v manažmente obéznych pacientov na Slovensku. Koncept národného komplexného manažmentu obezity v Slovenskej republike. *Via Pract* 2017; 14(6): 279–285.
- Smatana M, Pažitný P, Kandilaki D et al. Slovakia: Health system review. *Health Systems in Transition* 2016; 18(6): 1–210. Dostupné z WWW: <<http://www.healthobservatory.eu>>.
- Avdičová M, Francisciáková K, Dáteľová M et al. Monitorovanie rizikových faktorov chronických chorôb v SR. Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici za podpory Svetovej zdravotníckej organizácie – regionálnej úradovne v Kodani, 2012. ISBN 978–80–971096–0–8.
- Professional Practice Committee: Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1):S3. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dcl18-SPPC01>>.
- 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(6): 393–403. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa012512>>.
- [UK Prospective Diabetes Study 7]. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism* 1990; 39(9): 905–912.
- Rothberg AE, McEwen LN, Kraftson AT et al. Very-low-energy diet for type 2 diabetes: an underutilized therapy? *J Diabetes Complications* 2014; 28(4): 506–510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.03.014>>.
- Wing RR, Bolin P, Brancati FL et al. LookmAHEAD Research Group. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(2): 145–154. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1212914>>. Erratum in *N Engl J Med* 2014; 370(19): 1866.
- [Look AHEAD Research Group]. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the Look AHEAD study. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22(1): 5–13. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.20662>>.
- Gudzune KA, Doshi RS, Mehta AK et al. Efficacy of commercial weight-loss programs: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2015; 162(7): 501–512. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.7326/M14–2238>>. Erratum in *Correction: Efficacy of commercial weight-loss programs*. [*Ann Intern Med* 2015]
- Cai X, Yang W, Gao X et al. Baseline body mass index and the efficacy of hypoglycemic treatment in type 2 diabetes: a meta-analysis. *PLoS One* 2016; 11(12): e0166625. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0166625>>.
- Fábryová Ľ. Weight Loss Pharmacotherapy of Obese Non-Diabetic and Type 2 Diabetic Patients. *J Obes Weight Loss Ther* 2015; 5: 277. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4172/2165–7904.1000277>>.
- Liu SC, Tu YK, Chien MN et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(9): 810–820. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463–1326.2012.01606.x>>.
- Lorenz M, Evers A, Wagner M et al. Recent progress and future options in the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes. *Bioorg Med Chem Lett* 2013; 23(14):4011–4018. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.bmcl.2013.05.022>>.
- Schroner Z, Uličiansky V. Liečba diabetes mellitus 2. typu založená na účinku inkretínov. 2. ed. SchronerMED: Košice 2011. ISBN 9788097071479.
- Schroner Z, Uličiansky V. Inhibitory SGLT2 – nová cesta v liečbe diabetes mellitus 2. typu. SchronerMED: Košice 2015. ISBN 978–80–8129–040–4.
- De Fronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(10):1353–1362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12982>>.
- Tkáč I. Miesto agnístov GLP-1 receptorov a inhibítov SGLT2 v modernej liečbe diabetu 2. typu. *Diabetes a obezita* 2017; 34: 17–24.
- Fried M, Yumuk V, Oppert JM et al. [European Association for the Study of Obesity; International Federation for the Surgery of Obesity – European Chapter]. Interdisciplinary European guidelines on metabolic and bariatric surgery. *Obes Facts* 2013; 6(5): 449–468. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000355480>>.
- Toplak H, Woodward E, Yumuk V. et al. 2014 EASO Position Statement on the Use of Anti-Obesity Drugs. *Obes Facts* 2015; 8(3): 166–174. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1159/000430801>>.
- Fábryová Ľ. Účinnosť a bezpečnosť moderných antiobezitík: najnovšie dôkazy a manažment pacientov. *Interná Med* 2016; 16 (11): 447–454.
- Ali KF, Shukla AP, Aronne LJ. Bupropion-SR plus naltrexone-SR for the treatment of mild-to-moderate obesity. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2016; 9(1): 27–34. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1586/1751243.3.2016.1100072>>.
- Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I):

- a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet* 2010; 376(9741): 595–605. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)60888-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60888-4)>. Erratum in *Lancet* 2010; 376(9741): 594. *Lancet* 2010; 376(9750): 1392.
28. Apovian CM, Aronne L, Rubino D et al. COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexoneSR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)* 2013; 21(5): 935–943. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/oby.20309>>.
29. Hollande P, Gupta AK, Plodkowski R et al. [COR-Diabetes Study Group]. Effects of naltrexone/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36(12): 4022–4029. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0234>>. Erratum in *Diabetes Care* 2014; 37(2): 587.
30. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity (Silver Spring)* 2011; 19(1): 110–120. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/oby.2010.147>>.
31. Consensus Development Conference Panel. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Ann Intern Med* 1991; 115(12): 956–961.
32. Holst JJ, Gribble F, Horowitz M, Rayner CK. Roles of the gut in glucose homeostasis. *Diabetes Care* 2016; 39(6): 884–892. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0351>>.
33. Batterham RL, Cummings DE. Mechanisms of Diabetes Improvement Following Bariatric/Metabolic Surgery. *Diabetes Care* 2016; 39(6): 893–901. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0145>>.
34. Rubino F, Kaplan LM, Schauer PR et al. [Diabetes Surgery Summit Delegates]. The Diabetes Surgery Summit consensus conference: recommendations for the evaluation and use of gastrointestinal surgery to treat type 2 diabetes mellitus. *Ann Surg* 2010; 251(3): 399–405. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181be34e7>>.
35. Cummings DE, Cohen RV. Beyond BMI: the need for new guidelines governing the use of bariatric and metabolic surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2014; 2(2): 175–181. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587\(13\)70198-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-8587(13)70198-0)>.
36. Rubino F, Nathan DM, Eckel RH et al. [Delegates of the 2nd Diabetes Surgery Summit]. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: A Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Diabetes Care* 2016; 39(6): 861–877. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc16-0236>>.
37. Holčecy P. Metabolická chirurgia – chirurgia obezity. *Via Pract* 2016; 13(1): 8–12. Dostupné z WWW: <[http://obesitas.sk/wp-content/uploads/2016/08/VIA\\_1\\_2016\\_final\\_holeczy.pdf](http://obesitas.sk/wp-content/uploads/2016/08/VIA_1_2016_final_holeczy.pdf)>.
38. Frühbeck G. Bariatric and metabolic surgery: a shift in eligibility and success criteria. *Nat Rev Endocrinol* 2015; 11(8): 465–477. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2015.84>>.
39. Sjöström L, Peltonen M, Jacobson P et al. Association of Bariatric Surgery With Long-term Remission of Type 2 Diabetes and With Microvascular and Macrovascular Complications. *JAMA* 2014; 311(22): 2297–2304. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.5988>>.
40. Sjöström L. Review of the key results from the Swedish Obese Subjects (SOS) trial – a prospective controlled intervention study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013; 273(3): 219–234. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/joim.12012>>.