

# Antidiabetická liečba obézneho diabetika 2. typu

**MUDr. Jozef Lacka, PhD., MBA**

JAL, s. r. o., Ambulancia pre diabetes, poruchy metabolizmu a výživy, Trnava

**Tradičné antidiabetiká používané v liečbe obéznych diabetikov 2. typu zvyčajne vedú k ďalšiemu nárastu hmotnosti. Výber antidiabetika v manažmente obézneho diabetika 2. typu zohráva podstatnú úlohu. Klinicky dôležitým cieľom je eliminácia farmakologicky indukovaného prírastku hmotnosti. Je vyšší predpoklad, že pri výbere antidiabetika s priaznivým vplyvom na telesnú hmotnosť sa zlepši metabolická kompenzácia. V súčasnosti sú dostupné antidiabetiká, ktoré okrem poklesu hmotnosti majú priaznivý vplyv na kardiovaskulárnu mortalitu.**

**Kľúčové slová:** antidiabetiká, obézni pacienti s diabetes mellitus 2. typu, nárast hmotnosti

## Antidiabetic treatment in obese patients with type 2 diabetes

**Traditional antidiabetics that are used to treat obese patients with type 2 diabetes usually lead to further weight gain. The choice of antidiabetic agent plays an important role in the management of obese patient with type 2 diabetes. A clinically important goal is the elimination of pharmacologically induced weight gain. There is a higher presumption that metabolic compensation will improve when choosing an antidiabetic that has a beneficial effect on body weight. Antidiabetic drugs that are currently available, in addition to weight loss, have a beneficial effect on cardiovascular mortality.**

**Keys words:** antidiabetics, obese patients with type 2 diabetes, weight gain

Via pract., 2020;17(5):204-208

## Úvod

Medzi obezitou a diabetes mellitus 2. typu (DM2T) existuje veľmi silné spojenie. Prínosy zníženia hmotnosti pri prevencii DM2T a jeho liečbe, ako kritickej zložky zvládania stavu, sú dobre známe. Zníženie hmotnosti je náročné pre množstvo metabolických a psychologických faktorov. U mnohých pacientov nedokážeme dosiahnuť pokles hmotnosti zmenou životného štýlu a musíme zvážiť ďalšie možnosti vrátane farmakoterapie, avšak aj liečba tradičnými antidiabetikami môže viesť k nárastu telesnej hmotnosti (1).

U pacientov s rozvinutým DM2T je cieľom dosiahnutie zlepšenia metabolickej kompenzácie bez nárastu telesnej hmotnosti a realistické zníženie telesnej hmotnosti bez jej opätovného nárastu, ktoré sú nevyhnutné na zníženie zdravotných rizík. Liečba DM2T a obezity je simultánnou liečbou (2).

## Pre-diabetes – manažment telesnej hmotnosti a možnosti farmakoterapie

Liečba obezity môže oddialiť progresiu z prediabetu do DM2T. Americká diabetologická asociácia (ADA) odporúča, aby všetci pacienti s poruchou glukózovej tolerancie (PGT), zvýšenou glykémiou nalačno alebo s glykovaným

hemoglobínom ( $HbA_{1c}$ ) v rozmedzí 5,7 – 6,4 % mali za cieľ zníženie hmotnosti o 7 % a zvýšenie fyzickej aktivity miernej intenzity na minimálne 150 minút týždenne (napr. chôdza) (3). Pri farmakologickej intervencii u pacientov s prediabetom liraglutidom v dávke 3,0 mg/deň, exenatidom, dapagliflozínom, empagliflozínom a kombináciou dapagliflozín s exenatidom sa dokázala zmena z prediabetu do normoglykémie (4, 5). V usmerneniach odborných spoločností ich používanie v prediabetickom štádiu nie je schválené.

## Súčasná možnosť manažmentu obézneho diabetika 2. typu

Mierny a trvalý úbytok hmotnosti vedie u diabetikov 2. typu s nadhmotnosťou/obezitou k lepšej kontrole glykemickej kompenzácie so zníženou spotrebou antidiabetík, k zlepšeniu ďalších kardio-metabolických rizikových faktorov (6). Zlepšenie glykemickej kompenzácie indukované znížením hmotnosti je najpravdepodobnejšie na začiatku ochorenia, keď inzulínová rezistencia (IR) spojená s obezitou spôsobila „ešte iba“ reverzibilnú dysfunkciu  $\beta$ -buniek a kapacita sekrecie inzulínu ešte zostáva zachovaná (7).

Malé zníženie hmotnosti (5 %) vedie k zlepšeniu kontroly glykémie. Zmeny v BMI (body mass index) u pa-

cientov s DM2T sú významným prediktorom zmien glykovaného hemoglobínu ( $HbA_{1c}$ ). V 12-ročnom sledovaní bola redukcia hmotnosti spojená s 25 % znížením celkovej mortality a 28 % znížením úmrtnosti súvisiacej s kardiovaskulárnymi (KV) ochoreniami a diabetes mellitus (RR 0,72). Nárast hmotnosti nebol spojený so zvýšeným rizikom úmrtnosti, zatiaľ čo redukcia hmotnosti > 31 kg bola spojená s malým zvýšením mortality (8). Redukcia hmotnosti vedie u novodiagnostikovaných DM2T k zníženiu glykémie nalačno (FPG), avšak na dosiahnutie cieľových hladín FPG je potrebná relatívne veľká redukcia hmotnosti. U pacientov s východiskovou FPG medzi 10 – 12 mmol/l bolo potrebné zníženie východiskovej telesnej hmotnosti o 28 % (-18 kg). Pri vyšších hodnotách FPG viedla veľmi nízko kalorická diéta (600 kcal/deň) počas ôsmich týždňov k normalizácii funkcie  $\beta$ -buniek a k reverzii DM2T. Zmeny v stravovaní sú spojené s poklesom  $HbA_{1c}$  v rozmedzí od 0,25 % do 2,9 % po 3 – 6 mesiacoch, pričom väčšie zníženie sa pozorovalo u nedávno diagnostikovaných DM2T (9, 10). Bariatrická/metabolická chirurgia má potenciál veľkého a trvalého úbytku hmotnosti spojeného s kontrolou glykémie, dokonca remisie DM2T. Štúdia Action for Health in Diabetes (Look AHEAD) nedokázala

vzťah medzi intenzívnou intervenciou životného štýlu a redukciovou KV príhodou u obéznych diabetikov 2. typu. Avšak dokázala, že intenzívnou intervenciou je možné dosiahnuť a udržať dlhodobý úbytok hmotnosti (11).

### Manažment obézneho diabetika 2. typu

Manažment obézneho diabetika 2. typu (pacienta s diabetizitou) pozostáva zo štyroch na seba nadväzujúcich oblastí: nefarmakologickej liečby diabetizity (diétne a režimové opatrenia, kognitívno-behaviorálna terapia), optimálnej antidiabetickej farmakoterapie obézneho diabetika 2. typu, personalizovanej antiobezitickej terapie a v neposlednom rade v indikovaných prípadoch aj bariatrickej/metabolickej chirurgie (12).

### Farmakologická antidiabetická liečba obézneho diabetika 2. typu

Tradičné antidiabetiká používané v liečbe obéznych diabetikov 2. typu zvyčajne vedú k ďalšiemu nárastu hmotnosti. K zvýšeniu hmotnosti okrem antidiabetík môže prispievať aj sprievodná liečba iných ochorení prítomných u diabetikov (antipsychotiká, antiepileptiká atď.). Primárnym cieľom farmakologickej liečby DM2T ostáva zlepšenie kontroly glykémie, avšak dôležitým klinickým cieľom je eliminácia farmakologicky indukovaného prírastku hmotnosti. Pri kombinovanej antidiabetickej intenzifikovanej liečbe musíme vždy dôsledne zväžiť jej vplyv (tabuľka 1) (13).

### Antidiabetiká s potenciálom nárastu hmotnosti

Tradičné antidiabetiká prispievajú k nárastu hmotnosti prostredníctvom viacerých mechanizmov (tabuľka 2). Výsledný pokles glykémie zodpovedá poklesu glykozúrie, čo je hlavný faktor, ktorý prispieva k nárastu hmotnosti (14, 15).

### Inzulíny

U pacientov liečených inzulínom sa pozorovalo podstatné zvýšenie hmotnosti. Subkutánne podávanie inzulínu obchádza pečenné receptory inzulínu a vedie k fyziologicky abnormálnym hladinám inzulínu v periférnych tkanivách.

**Tabuľka 1.** Rozdelenie antidiabetík z pohľadu ovplyvnenia hmotnosti (13)

Antidiabetiká s nárastom hmotnosti	Antidiabetiká hmotnostne neutrálne alebo s miernym vplyvom na nárast hmotnosti	Antidiabetiká s poklesom hmotnosti
Inzulín +3,2 kg/5 rokov +4 kg/10 rokov	Metformín -2 kg/10 rokov	GLP-1 RA -1 až -4 kg/26 – 52 týždňov
Tiazolidindióny +3,1 – 4 kg/3 – 5 rokov	iDPP-4 hmotnostne neutrálne	Analógy amylínu -1 až -2 kg/26 – 52 týždňov
	Inhibítory alfa glukózo-oxidázy neutrálne alebo zníženie hmotnosti ≤ -1,2 kg	

GLP-1 RA – agonisty GLP-1 receptora, iDPP-4 – inhibítory dipeptidylpeptidázy-4

**Tabuľka 2.** Antidiabetiká s nárastom hmotnosti (mechanizmus účinku a nárastu hmotnosti) (13)

Lieková skupina	Mechanizmus účinku	Mechanizmus nárastu hmotnosti
Inzulín *	↓glykémiu metabolizovaním glukózy, predovšetkým kostrovým svalstvom a tukovým tkanivom inhibuje produkciu glukózy v pečeni inhibuje lipolýzu inhibuje proteolýzu zvyšuje syntézu proteínov	hypoglykémia – silný stimul na dojedanie sa, vnímané riziko hypoglykémie môže viesť ku kompenzačnému prejedaniu sa glykemická kontrola – zvrátenie negatívnej energetickej bilancie z glykozúrie inzulín – anabolický hormón a môže viesť k zmenám metabolizmu, ktoré podporujú zvýšenie telesnej hmotnosti
Sulfonylureové (SU) antidiabetiká	stimulujú uvoľňovanie inzulínu z β-buniek extrapancreatické účinky vedú k zvýšeniu citlivosti periférnych buniek na inzulín	glykemická kontrola – zvrátenie negatívnej energetickej bilancie z glykozúrie hypoglykémia – silný stimul na dojedanie
Tiazolidindióny	zníženie inzulínovej rezistencie na periférii a v pečeni zmena distribúcie tuku (úbytok viscerálneho tuku v prospech subkutánneho)	zvýšenie diferenciácie adipocytov zlepšenie kontroly glykémie zvýšenie objemu plazmy

\*väčšina inzulínov je spojená s prírastkom hmotnosti; inzulín detemir má znížený efekt na zvyšovanie telesnej hmotnosti

Inzulín sa dostáva do mozgu prostredníctvom špecifického transportéra cez hematoencefalickú bariéru a priamym prestupom z likvoru. Efektom inzulínovej signalizácie v mozgu je regulácia príjmu potravy prostredníctvom špecifických hypotalamických neuronálnych okruhov produkujúcich orexigénne a anorexigénne neuropeptidy (centrá sýtosti a hladu) a mezolimbického dopamínového systému, regulácia výdaja energie cez sympatickú aktiváciu termogenézy v hnedom tukovom tkanive, inhibícia hepatálnej produkcie glukózy a regulácia metabolizmu glukózy v mozgu. Významným faktorom ovplyvňujúcim nárast hmotnosti je inzulínom indukovaná hypoglykémia. Mierna hypoglykémia stimuluje apetít a vedie k zvýšeniu príjmu energie. Niektorí pacienti sa kompenzačne prejedajú pre strach z hypoglykémie. Inzulín inhibuje lipolýzu a podporuje lipogézu. Vo všeobecnosti má inzulín obmedzené účinky na pokojovú metabolickú rýchlosť a je nepravdepodobné, že

by zlepšenie glukózy vyvolané inzulínom ovplyvňovalo hmotnosť prostredníctvom zmien vo výdaji bazálnej energie (16, 17).

Prírastok hmotnosti je významne vyšší v skupine s intenzifikovanou liečbou v porovnaní so skupinou na konvenčnej liečbe. Pri intenzifikovanej liečbe sulfonylureovými (SU) antidiabetikami a inzulínom pacienti pribrali v priemere o 3,1 kg viac ako pacienti v skupine na konvenčnej liečbe (18). Pri liečbe inzulínom musíme vždy zapojiť všetky dostupné intervencie, ktoré môžu pomôcť minimalizovať prírastok hmotnosti (nefarmakologické opatrenia, výber inzulínu s najmenším vplyvom na hmotnosť). Pokiaľ nie sú kontraindikácie, ideálne je použiť kombinovanú liečbu s metformínom. Metformín je senzibilizátor inzulínu. Pokračovanie v liečbe metformínom po pridaní inzulínu vedie k zníženiu dávky inzulínu potrebného na dosiahnutie glykemického cieľa (19). Prínosom je aj kombinovaná liečba s inhibítormi sodíko-glukózového kotransportéra 2

**Tabuľka 3.** Prehľad antidiabetík hmotnostne neutrálnych alebo antidiabetík s potenciálom znižovať hmotnosť (13)

Lieková skupina	Mechanizmus účinku	Mechanizmus poklesu hmotnosti
Metformín	↓produkciiu glukózy v pečeni, črevnú absorpciu glukózy, zlepšuje citlivosť na inzulín zvyšovaním periférnej absorpcie a využitia glukózy	anorektický účinok
GLP-1RA	viažu a aktivujú ľudský GLP-1R zvyšujú vylučovanie inzulínu v závislosti od glukózy β-bunkami pankreasu zvyšujú intracelulárny cAMP, čo vedie k uvoľňovaniu inzulínu v prítomnosti zvýšených koncentrácií glukózy zvyšujú sýtosť	úbytok hmotnosti v dôsledku inhibície vyprázdňovania žalúdka zníženie príjmu kalórií cez centrálny nervový systém (CNS) znížená sekrécia žalúdočnej kyseliny
DPP-4 inhibítory	zvyšujú a predlžujú aktívne hladiny inkretínu zvyšujú uvoľňovanie inzulínu spôsobom závislým od glukózy znižujú hladiny glukagónu	mierne zníženie kalorického príjmu kompenzujúce redukciiu glykozúrie
SGLT-2 inhibítory	viažu sa na receptory SGLT-2 a zabraňujú reabsorpciiu filtrovanej glukózy znižujú prah pre renálnu hladinu glukózy zvyšujú vylučovanie renálnej glukózy	strata kalórií v dôsledku zvýšeného vylučovania glukózy obličkami
Inhibítory α-glukozidázy	reverzibilne inhibujú membránovo viazané črevné enzýmy α-glukozid hydrolázy vedú k oneskoreniu absorpcie glukózy zvyšujú sekréciiu GLP-1	strata hmotnosti v dôsledku inhibície vstrebávania sacharidov a oneskoreného vyprázdňovania žalúdka prostredníctvom GLP-1
Amylínové mimetiká	indukujú sýtosť spúšťajú vyprázdňovanie žalúdka znižujú produkciu glukózy v pečeni potlačením postprandiálnej sekrécie glukagónu	úbytok hmotnosti v dôsledku zvýšenej sýtosťi a zníženého kalorického príjmu

(SGLT-2) a inhibítormi dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4) alebo využívanie fixnej kombinácie inzulínu s GLP-1 RA (glukagónu podobné peptidy-1 receptorové agonisty).

Nižšia intraindividuálna variabilita inzulínemie pri liečbe bazálnymi inzulínovými analógmi znižuje riziko hypoglykémie a prírastok hmotnosti spojený s hypoglykémiiou. Najnižší prírastok hmotnosti je pri liečbe inzulínom detemir. Pri inzulíne degludek je prírastok hmotnosti podobný ako pri inzulíne glargín (20). V súčasnosti sú dostupné biosimilárne inzulíny pre glargín s podobným profilom bezpečnosti a účinnosti, pričom liečba je lacnejšia.

### Perorálne antidiabetiká

Sulfonylureové preparáty stimujú sekréciiu inzulínu prostredníctvom väzby na SU receptory spriahnuté s ATP dependentnými K<sup>+</sup> kanálmi, ktoré zatvárajú. Redukujú riziko mikrovaskulárnych komplikácií. S výnimkou gliklazidu MR zvyšujú riziko KV mortality, riziko hypoglykémie a prírastku hmotnosti. Deriváty meglinidu stimujú sekréciiu inzulínu s krátkodobým účinkom. Zatvárajú ATP závislé K<sup>+</sup> kanály, depolarizácia vedie

k otvoreniu Ca kanálov so vstupom Ca<sup>++</sup> do β-buniek, čo stimuluje vylúčenie inzulínu.

V štúdií ADOPT (A Diabetes Outcome Progression Trial) viedlo užívanie glibeklamidu k nárastu hmotnosti približne +2,0 kg (21). V klinických štúdiách sa najčastejšie ako porovnávajúcí liek používa glimepirid, pričom pri jeho použití prichádza k nárastu hmotnosti o +2,0 kg, najviac počas prvých 24 týždňov. Menší vplyv na zvýšenie hmotnosti sa preukázal pri meglinidoch, pravdepodobne pre ich kratšie trvajúci účinok s nižším rizikom hypoglykémie.

### Tiazolidíndióny

Tiazolidíndióny (TZD) zvyšujú príjem glukózy periférnymi tkanivami prostredníctvom aktivácie špecifických jadrových receptorov PPAR-γ (gama receptor aktivovaný proliferátorom peroxizómu), čo vedie k zvýšeniu inzulínovej senzitivity v bunkách pečene, tukového tkaniva a kostrového svalstva. Preadipocyty sa diferencujú na menšie zrelé adipocyty. TZD môžu viesť k nárastu tukovej hmoty, zmene rozloženia tuku z viscerálnych do subkutánnych tukových depotov a zadržiavaniu vody,

čo môže prispievať k prírastku hmotnosti. Pioglitazón viedol v priebehu 3-ročnej liečby k nárastu hmotnosti o +4,0 kg v porovnaní s placebom (22).

### Antidiabetiká s potenciálom poklesu hmotnosti

Prehľad antidiabetík hmotnostne neutrálnych alebo antidiabetík s potenciálom znižovať hmotnosť je uvedený v tabuľke 3.

### Metformín

Medzi tradičnými antidiabetikami je metformín jediným liekom, ktorý možno považovať za hmotnostne neutrálny a môže dokonca viesť k minimálnemu zníženiu hmotnosti (19). Priaznivý vplyv na hmotnosť môže byť spôsobený jeho schopnosťou znížiť príjem energie.

Klinicky relevantnou otázkou je porovnanie vplyvu na pokles hmotnosti medzi GLP-1 RA a SGLT-2 inhibítormi. Možnosť ich kombinácie s cieľom redukciiu hmotnosti sa skúmala v klinických štúdiách DURATION 8 (exenatide raz týždenne s/alebo bez dapagliflozínom) a AWARD 10 (dulaglutid s alebo bez SGLT-2 inhibítormi). Pokles hmotnosti bol väčší pri kombinovanej liečbe ako pri liečbe porovnávajúcimi liekmi. Predpokladá sa synergistický účinok (5).

### Inkretíny

Inkretíny sú inzulínotropné hormóny vylučované L-bunkami v distálnej časti tenkého čreva ako odpoveď na príjem potravy. Ide najmä o glukagónu podobný peptid-1 (GLP-1). Účinok GLP-1 spočíva v ochrane masy β-buniek (prevažne regenerácie nad apoptózou), vo zvýšenej odpovedi β-buniek na stimuláciu glukózou a v potlačení sekrécie glukagónu. GLP-1 je fyziologický regulátor chuti do jedla a príjmu potravy. Aktiváciou GLP-1 receptorov (GLP-1 R) sa zosilňujú kľúčové signály pocitu sýtosťi a zoslabujú sa kľúčové signály pocitu hladu. Inzulínotropný účinok GLP-1 závisí od glukózy, preto sa jeho pôsobenie nespája s hypoglykémiiou. GLP-1 sa viaže na GLP-1 R, ktorý je exprimovaný na β-bunkách pankreasu. GLP-1 spôsobuje ďalšie účinky, ako je zníženie tvorby glukózy v pečeni a inhibíciu vyprázdňovania žalúdka. Mechanistické štúdie naznačujú,

že krátkodobo pôsobiace GLP-1 RA, ako je lixisenatid a exenatid, vykazujú trvalé spomalenie vyprázdňovania žalúdka, zatiaľ čo pri dlhodobo pôsobiacich GLP-1 RA sa vyvinie tachyfyllaxia (rýchle oslabovanie účinku opakovaných dávok liečiva). GLP-1 RA sa krátkodobým účinkom lepšie a dlhodobo kontrolujú postprandiálnu glykémiu (24).

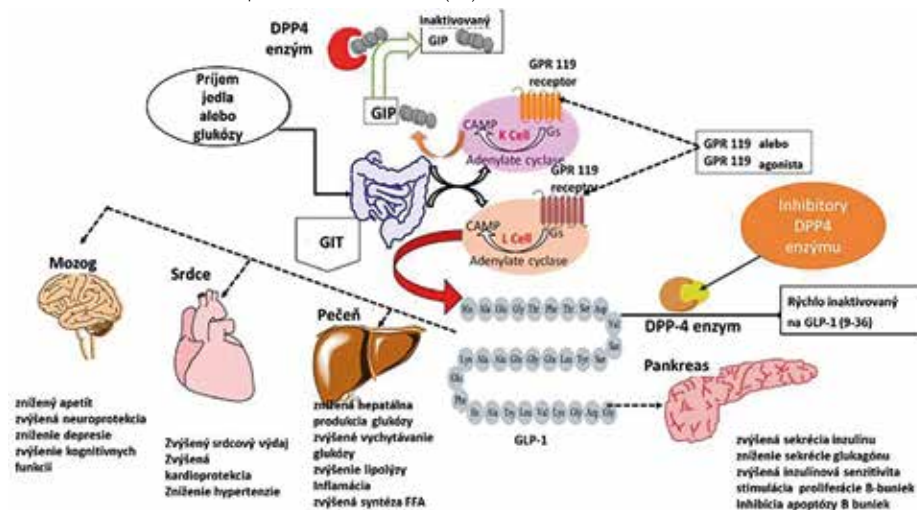
Pri liraglutide, semaglutide a dulaglutide máme k dispozícii dôkazy mortalitného, KV a nefroprotektívneho účinku. Liraglutid je schválený FDA (Food and Drug Administration) na zníženie rizika závažných kardiovaskulárnych príhod (major adverse cardiovascular events – MACE) u dospelých s prítomným kardiovaskulárnym ochorením (KVO); liraglutid a dulaglutid majú dokázanú superioritu pre MACE vo veľkých štúdiách zameraných na kardiovaskulárne príhody (CVOT štúdie); semaglutid má dokázanú superioritu pre MACE v bezpečnostných CVOT štúdiách. Tieto výsledky dokazujú prospech predovšetkým u pacientov s aterosklerózou podmieneným kardiovaskulárnym ochorením (AS KVO), avšak je dokázaný konzistentný prospech z liečby dulaglutidom v štúdiu aj bez prítomného AS KVO (25). Bezpečnostné upozornenie FDA „black box“ sa týka rizika tyroidálnych tumorov C-buniek.

### Inhibítory dipeptidylpeptidázy-4 (iDPP-4, gliptíny)

iDPP-4 účinkujú prostredníctvom inhibície štiepenia inkretínových hormónov produkovaných črevom (GLP-1 a gastrointestinálnym peptidom – GIP), čím zvyšujú ich hladiny. Fyziologickým účinkom je glukózovo dependentné zvýšenie sekrécie inzulínu a supresia sekrécie glukagónu, nízke riziko hypoglykémie a hmotnostná neutralita. Neutrálny efekt bol dokázaný pri sitagliptíne, zvýšené riziko srdcového zlyhávania pri saxagliptíne a čiastočne aj pri alogliptíne. Existuje potenciálne riziko rozvoja pankreatitídy.

Vo všetkých štúdiách zameraných na sledovanie KV bezpečnosti sa ukázalo, že liečba sitagliptínom, saxagliptínom, alogliptínom a linagliptínom nebola spojená so zvýšením počtu MACE u pacientov s vysokým rizikom KV príhody s jedným alebo viacerými rizikovými faktormi, avšak saxagliptín a čiastočne

Obrázok 1. Mechanizmus pôsobenia inkretínov (24)



ne alogliptín viedol k zvýšenému počtu hospitalizácií pre srdcové zlyhávania. Liečba DPP-4 inhibítormi je hmotnostne neutrálna (26). DPP-4 inhibítory vedú k zníženiu rizika výskytu hypoglykémie, preto by mali byť indikované u pacientov s potrebou liečby orálnymi antidiabetikami a s vysokým predpokladom zvýšenej pohybovej aktivity, najmä u tých, u ktorých hypoglykémia môže ohroziť zdravie alebo život (vodiči, sústružníci, operátori výroby atď.).

### Fixná kombinácia bazálneho inzulínu a GLP-1 RA

V patofyziológii rozvoja DM2T zohráva úlohu okrem iného porucha prvej fázy sekrécie inzulínu, parciálny deficit inzulínu a postupný pokles prandiálnej sekrécie inzulínu. Bazálny inzulín je jedným z najúčinnějších spôsobov znižovania FPG. Jeho použitie môže prispieť k zvýšeniu hmotnosti a nárastu rizika hypoglykémie. GLP-1 RA ponúkajú výhody čiastočného obnovenia zhoršenej inzulínovej odpovede  $\beta$ -buniek bez ďalšieho rizika hypoglykémie, pričom podporujú zníženie hmotnosti. Izolovaná titrácia bazálneho inzulínu bez kontroly PPG môže viesť k nevhodnej nadmernej titracii bazálneho inzulínu, pretože vysoké PPG, ktoré nie sú pri tejto liečbe riešené, sa prenášajú do zvýšenej hladiny glykémie v dopoludňajších hodinách. GLP-1 RA ovplyvňujú FPG, ako aj PPG a teoreticky majú komplementárny účinok na PPG. Stravovacie návyky významne ovplyvňujú PPG, čo môže smerovať k tomu, že nadmerná titrácia bazálneho

inzulínu môže viesť k zvýšeniu riziku hypoglykémie (27).

### Inhibítory sodíkovno-glukózového kotransportéra 2 (SGLT-2), gliflozíny

SGLT-2 inhibítory spôsobujú pokles glykémie blokovaním reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek inhibíciou SGLT-2 kotransportéra. Efekt gliflozínov na pokles glykémie je nezávislý od sekrécie inzulínu a citlivosti tkanív na inzulín. Pri empagliflozine a čiastočne aj pri kanagliflozine sú dôkazy o významných KV – morbiditno-mortalitných a nefroprotektívnych benefitoch. Býva zvýšený výskyt genitourinárnych infekcií. Pri kanagliflozine je vzhľadom na zvýšený počet amputácií dolných končatín bezpečnostné upozornenie FDA „black box“ (26).

Strata energie pri vylučovaní glukózy močom pri liečbe SGLT-2 inhibítormi predstavuje asi 200 kcal/deň, čo by teoreticky malo viesť k poklesu hmotnosti vyššej ako 10 kg za rok. Pokles hmotnosti u pacientov sa však pohybuje iba od 1 do 3 kg. Nižší účinok je pravdepodobne spôsobený kompenzačnou hyperfágiou. U pacientov liečených inhibítormi SGLT-2 sa zaznamenalo 13 % zvýšenie príjmu energie jedlom. Ďalšie fyziologické zmeny, ktoré prispievajú k redukcii hmotnosti, zahŕňajú zvýšený pomer glukagón/inzulín, čo vedie k vyčerpaniu glykogénu v pečeni a aktivácii glukoneogenézy cirkulujúcimi aminokyselinami. Zdroj energie sa mení z glukózy na voľné mastné kyseliny (28).

Úbytok hmotnosti pri liečbe SGLT-2 inhibítormi sa objavuje rýchlo v priebehu prvých týždňov liečby, potom sa stáva postupnejším, prípadne sa pokles hmotnosti zastaví. Najmenší pokles hmotnosti je u pacientov liečených kombináciou SGLT-2 inhibítora so SU a inzulínom. Z liečby SGLT-2 inhibítormi majú prospech najmä pacienti so srdcovým zlyhávaním so zníženou ejekčnou frakciou (EF < 45 %), s chronickou obličkovou chorobou (eGFR 30 až ≤ 60 ml min<sup>-1</sup> [1,73 m]<sup>2</sup>), pri pomere albumín/kreatinín (UACR) > 30 mg/g, najmä pri UACR > 300 mg/g), ako aj pacienti s AS KVO.

Pacienti s ulceráciami na nohách alebo s vysokým rizikom amputácie by mali byť liečení inhibítormi SGLT-2 iba po dôkladnom zvážení rizík a výhod s komplexnou edukáciou o prevencii a ochrane pred amputáciou.

## Záver

Výber antidiabetika v manažmente obézneho diabetika 2. typu zohráva podstatnú úlohu. Klinickým dôležitým cieľom je eliminácia farmakologicky indukovaného prírastku hmotnosti. Je vyšší predpoklad, že pri výbere antidiabetika s priaznivým vplyvom na telesnú hmotnosť sa zlepši metabolická kompenzácia. V súčasnosti sú dostupné antidiabetiká, ktoré okrem poklesu hmotnosti majú priaznivý vplyv na kardiovaskulárnu mortalitu. Zníženie hmotnosti má vplyv aj na iné aspekty zdravia a kvality života obéznych pacientov s diabetes mellitus 2. typu.

*Vyhlásenie o bezkonfliktnosti:*  
Autor nemá potenciálny konflikt záujmov v súvislosti s informáciami uvedenými v texte.

## Literatúra

- Fábryová L, Holéczy P, eds. Diabezita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojčičky. Brno: Facta Medica; 2019: 321 s.
- Kaur KK, Allahbadia G, Singh M. Importance of simultaneous treatment of obesity and diabetes mellitus: A sequelae to the understanding of diabetes – A review. *Obes Res Open J.* 2019;6(1):1-10. doi: 10.17140/OROJ-6-136.
- American Diabetes Association. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes – 2020. *Diabetes Care.* 2020 Jan;43(Supplement 1):S98-S110. [online]. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc20-S009>.
- Lundkvist P, Sjoström CD, Amini S, et al. Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: a 24-week randomized, placebo-controlled, phase ii study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2017 Jan;19(1):49-60. Published online 2016 Sep 26. doi: 10.1111/dom.12779.
- Brown E, Wilding J, Barber TM, et al. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: Mechanistic possibilities. *Obesity Reviews.* 2019;20:816-828.
- Wilding JPH. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract.* 2014;68(6):682-691. doi: 10.1111/ijcp.12384.
- Lindström J, Ilanne-Parikka P, Peltonen M, et al. Sustained reduction in the incidence of type 2 diabetes by lifestyle intervention: follow-up of the Finnish Diabetes Prevention Study. *Lancet.* 2006;368:1673-9.
- Aucott LS, Philip S, Avenell A, et al. Patterns of weight change after the diagnosis of type 2 diabetes in Scotland and their relationship with glycaemic control, mortality and cardiovascular outcomes: a retrospective cohort study. *BMJ Open.* 2016;6:e010836. doi:10.1136/bmjopen-2015-010836.
- Wilding JPH. The importance of weight management in type 2 diabetes mellitus. *Int J Clin Pract.* 2014;68(6):682-691. doi: 10.1111/ijcp.12384.
- Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD) *Diabetes Care.* 2018 Dec;41(12):2669-2701. Published online 2018 Oct 5. doi: 10.2337/dci18-0033.
- Wing RR, Look AHEAD Research Group. Long-term effects of a lifestyle intervention on weight and cardiovascular risk factors in individuals with type 2 diabetes mellitus: four-year results of the Look AHEAD trial. *Arch Intern Med.* 2010;170:1566-75.
- Fábryová L. Weight Loss Pharmacotherapy of Obese Non-Diabetic and Type 2 Diabetic Patients. *J Obes Weight Loss Ther.* 2015;5:5. [online]. Available from: <http://dx.doi.org/10.4172/2165-7904.1000277>.
- Lacka J. Antidiabetik8 v manažmente ob0zneho diabetika 2. typu. In: Fábryová L, Holéczy P, et al. Diabezita. Diabetes a obezita: nerozlučné dvojčičky. Brno: Facta Medica; 2019: 97-113.
- Campos C. Weight Management for Patients with Type 2 Diabetes: Impact of Newer Antidiabetic Therapies on Body Weight. *J Fam Pract.* 2018 Aug;67(8 suppl):S61-S66. PMID: 30137056.
- Gaal LV, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care.* 2015 Jun;38(6):1161-1172. doi: 10.2337/dc14-1630.
- Gray SM, Rick I, Meijer RI, Eugene J, et al. Insulin Regulates Brain Function, but How Does It Get There? *Diabetes.* 2014;63(12):3992-3997; DOI: 10.2337/db14-0340.
- Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J. Clin. Invest.* 2014;124:4223-4226. [online]. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI78371>.
- UKPDS Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet.* 1998;352:837-853.
- Giannarelli R, Aragona M, Coppelli A, et al. Reducing insulin resistance with metformin: the evidence today. *Diabetes & Metabolism.* 2003;29(4):28-6S35.
- Provilus A, Abdallah M, McFarlane S. Weight gain associated with antidiabetic medications Therapy. 2011;8(2):113-120. DOI: 10.2217/thy.11.8.
- Vibert G, Kahn SE, Greene DA, et al. A diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2002 Oct;25(10):1737-43. doi: 10.2337/diabetes.25.10.1737. PMID: 12351470.
- Campos C. Weight Management for Patients with Type 2 Diabetes: Impact of Newer Antidiabetic Therapies on Body Weight. *J Fam Pract.* 2018 Aug;67(8 suppl):S61-S66. PMID: 30137056.
- Gaal LV, Scheen A. Weight management in type 2 diabetes: current and emerging approaches to treatment. *Diabetes Care.* 2015 Jun;38(6):1161-1172. doi: 10.2337/dc14-1630.
- Baggio LL, Drucker DJ. Glucagon-like peptide-1 receptors in the brain: controlling food intake and body weight. *J. Clin. Invest.* 2014;124:4223-4226. [online]. Available from: <https://doi.org/10.1172/JCI78371>.
- Das SR, Everett BM, Birtcher KK, et al. 2020 Expert Consensus Decision Pathway on Novel Therapies for Cardiovascular Risk Reduction in Patients With Type 2 Diabetes: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Jul 28. [online]. Available from: <https://www.onlinejacc.org/content/76/9/1117>.
- Deacon CF. A review of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors. Hot topics from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2018 Feb;20Suppl1:34-46. doi: 10.1111/dom.13135.
- Martinka E, Tkáč I., Mokáň M. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení (2018). *Forum Diab.* 2018;7(1):36/52.
- Lee PC, Ganguly S, Goh SY. Weight loss associated with sodium-glucose cotransporter-2 inhibition: a review of evidence and underlying mechanisms. *Obes Rev.* 2018 Dec;19(12):1630-1641. doi: 10.1111/obr.12755. Epub 2018 Sep 25.

## MUDr. Jozef Lacka, PhD., MBA

JAL, s. r. o., Ambulancia pre diabetes, poruchy metabolizmu a výživy  
Trhová 4, 917 01 Trnava  
jozef.jal@gmail.com