

©Borgis

Renata Romańska<sup>1</sup>, \*Edward Franek<sup>1, 2</sup>

## Współczesne leczenie otyłości u pacjentów z cukrzycą

### Contemporary treatment of obesity in patients with diabetes

<sup>1</sup>Klinika Chorób Wewnętrznych, Endokrynologii i Diabetologii, Centralny Szpital Kliniczny Ministerstwa Spraw Wewnętrznych i Administracji w Warszawie

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Edward Franek

<sup>2</sup>Zespół Kliniczno-Badawczy Epigenetyki Człowieka, Instytut Medycyny Doświadczalnej i Klinicznej im. M. Mossakowskiego, Polska Akademia Nauk, Warszawa

Kierownik Zespołu: prof. dr hab. med. Monika Puzianowska-Kuźnicka

#### Słowa kluczowe

otyłość, cukrzyca, metformina, analogi GLP-1, inhibitory SGLT2, leczenie bariatryczne

#### Keywords

obesity, diabetes, metformin, GLP-1 analogues, SGLT2 inhibitors, bariatric treatment

#### Konflikt interesów

##### Conflict of interest

Brak konfliktu interesów  
None

#### Adres/address:

\*Edward Franek  
Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Endokrynologii i Diabetologii  
CSK MSW w Warszawie  
ul. Wołoska 137, 02-507 Warszawa  
tel. +48 (22) 508-14-05  
edward.franek@cskmswia.pl

#### Streszczenie

W niniejszej pracy dokonano przeglądu aktualnych sposobów postępowania w przypadkach otyłości u pacjentów z cukrzycą zarówno typu 1, jak i typu 2. Przedstawiono patomechanizm rozwoju nadwagi i otyłości w każdym z powyższych typów cukrzycy. Zwrócono uwagę na konieczność wczesnego zastosowania diety redukcyjnej, regularnego wysiłku fizycznego oraz modyfikacji stylu życia przez pacjentów z cukrzycą i towarzyszącą otyłością. Stanowią one również podstawę złożonego postępowania po wprowadzeniu leczenia farmakologicznego. Przeanalizowano dostępne preparaty przeciwcukrzycowe sprzyjające redukcji masy ciała w trakcie przewlekłej terapii otyłych osób z cukrzycą. Omówiono efekty zastosowania orlistatu u pacjentów z cukrzycą typu 2. Wspomniano wreszcie o nowych lekach do leczenia otyłości zarejestrowanych w Polsce, UE oraz USA, które w przyszłości mogą być wykorzystywane w terapii otyłych pacjentów z cukrzycą. Przedstawiono również wskazania do leczenia bariatrycznego, jego rodzaje oraz wpływ na szybkość wyrównania metabolicznego i spadek masy ciała w przypadku otyłych pacjentów z cukrzycą poddanych operacji.

#### Summary

This article presents an overview of current practices used in treating obese patients with type 1 and 2 diabetes. The pathogenesis of obesity and weight gain is shown for each of the above mentioned types of diabetes. The need for an early use of a weight loss diet, regular exercise and lifestyle modification by patients with diabetes accompanying obesity is also highlighted. The above mentioned methods are also the basis of a complex procedure after the introduction of a pharmacological treatment. Available antidiabetic preparations that support the reduction of body weight during chronic treatment of obese patients with diabetes are described. The effects of the use of orlistat in patients with type 2 diabetes are discussed. Finally, new medications for curing obesity registered in the EU and Poland, and the United States, which may be used in the future for treating obese patients with diabetes, are mentioned. This article also presents indications for bariatric treatment, its types and the impact on the rate of metabolism and weight loss in obese patients with diabetes who have undergone surgery.

#### WSTĘP

WHO za otyłość uważa nieprawidłowe i/lub nadmierne nagromadzenie tłuszczu, mogące niekorzystnie wpływać na zdrowie. W zależności od lokalizacji nadmiaru tkanki tłuszczowej rozróżnia się otyłość brzuszna (centralną) oraz pośladowo-udową (gynoidalną). W praktyce do rozpoznawania otyłości wykorzystuje się wskaźnik masy ciała (ang. *body mass index* – BMI), czyli iloraz ciężaru ciała i kwadratu wzrostu, obwód talii, współczynnik talia-biodro (ang. *waist-hip ratio* – WHR), ewentualnie pomiar składu ciała. Otyłość rozpoznaje się w sytuacji, gdy:

- wskaźnik BMI jest równy bądź większy 30 kg/m<sup>2</sup>,
- obwód talii przekracza 80 cm u kobiet i 94 cm u mężczyzn,
- wskaźnik WHR przekracza 0,8 u kobiet i 1,0 u mężczyzn,
- nagromadzenie tkanki tłuszczowej przekracza u kobiet 30%, a u mężczyzn 25% masy ciała (u zdrowego człowieka norma wynosi średnio 17-25%).

Długotrwała otyłość, zwłaszcza brzuszna, prowadzi do rozwoju insulinooporności, a w efekcie do zaburzeń metabolizmu węglowodanów i kwasów tłuszczowych. Hiperglikemia i dyslipidemia sprzyjają rozwojowi

schorzeń przewlekłych, w tym cukrzycy typu 2 (1). Jednocześnie jednak coraz częściej obserwuje się (głównie w krajach wysoko uprzemysłowionych, ale nie tylko) rozwój nadwagi i otyłości u pacjentów z cukrzycą typu 1 fenotypowo szczupłych. Jest to spowodowane szybko zachodzącymi zmianami socjoekonomicznymi, które wpływają na styl życia i nawyki żywieniowe. Redukcja masy ciała u otyłych pacjentów z cukrzycą pozwala lepiej kontrolować przebieg choroby, zmniejszać dawki stosowanych leków i wydłużać okres bez jej przewlekłych powikłań.

## PATOGENEZA CUKRZYCY TYPU 2 I OTYŁOŚCI

Klasyczna teoria patogenezy cukrzycy typu 2 mówi, że najistotniejszymi czynnikami w rozwoju cukrzycy typu 2 są upośledzony metabolizm glukozy i insulinooporność, które pojawiają się na wiele lat przed wystąpieniem jawnej hiperglikemii. Insulinooporność wynika przede wszystkim z otyłości prowadzącej do zwiększonego uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych (FFA) z tkanki tłuszczowej oraz produkcji i uwalniania przez tę tkankę szeregu czynników prozapalnych. FFA upośledzają mięśniowy i wątrobowy wychwyt glukozy. Ich nadmiar wykorzystywany jest do syntezy ATP, przy okazji której dochodzi do biosyntezy reaktywnych form tlenu, uszkadzających strukturę komórkowe. Dochodzi także do indukcji przewlekłego stanu zapalnego i wydzielania przez adipocyty szeregu substancji prozapalnych, takich jak: TNF-alfa, IL-1 $\beta$ , IL-6, rezystyna i angiotensynogen, które upośledzają obwodową wrażliwość tkanek na insulinę. Zaburza to prawidłowe działanie insuliny i skutkuje niemożnością wykorzystania glukozy do metabolizmu komórkowego. Wreszcie, pomimo hiperinsulinemii, narasta hiperglikemia (2). Dodatkowo, hiperinsulinizm hamuje lipolizę i pobudza proces lipogenezy, prowadząc do przekształcania FFA w triglicerydy i magazynowania ich w adipocytach. Powyższe mechanizmy sprzyjają tyciu, odpowiadają za rozwój nadwagi i otyłości, a w dłuższej perspektywie cukrzycy (3).

Istnieje także teoria, która, nie negując istnienia opisanych powyżej procesów, twierdzi, że czynnikiem pierwotnym w rozwoju cukrzycy nie jest otyłość, ale stymulowany czynnikami środowiskowymi hiperinsulinizm. Insulinooporność byłaby w tym ujęciu mechanizmem obronnym organizmu przed hiperinsulinemią i hipoglikemią.

## OTYŁOŚĆ I NADWAGA U PACJENTÓW Z CUKRZYCĄ TYPU 1

W patogenezie cukrzycy typu 1 główne znaczenie ma nie insulinooporność i otyłość, ale bezwzględny niedobór insuliny spowodowany zniszczeniem komórek B wysp trzustkowych, w którym odgrywają rolę trzy aspekty: genetyczny, środowiskowy i immunologiczny. Wdrożenie leczenia insuliną pozwala na optymalne wyrównanie metaboliczne i zachowanie prawidłowej masy ciała.

Jednak i ten typ choroby nie jest wolny od zjawiska insulinooporności. Wzrastające wraz z czasem trwania choroby zapotrzebowanie na egzogenną insulinę oraz konieczność systematycznego zwiększania jej dawki w tych warunkach generują zjawisko insulinooporności.

Ponadto coraz częściej zle odżywianie i brak ruchu powodują rozwój otyłości ze wszystkimi opisanymi w poprzednim rozdziale następstwami (4). W licznych badaniach naukowych udowodniono także, że okres dojrzewania, w czasie którego dochodzi do zwiększenia masy ciała i zawartości tkanki tłuszczowej, jest bezpośrednio związany z wystąpieniem lub zaostrzeniem insulinooporności u chorych na cukrzycę typu 1 (5). Zwiększona w tym okresie produkcja hormonu wzrostu, hormonów płciowych i innych hormonów antagonistycznie działających w stosunku do insuliny przyczynia się do zmniejszenia wrażliwości tkanek na jej działanie (6, 7).

## WIELODYSCIPLINARNE POSTĘPOWANIE TERAPEUTYCZNE

Narastający problem otyłości i jej poważne skutki zdrowotne skłaniają do zintensyfikowanych działań prewencyjnych oraz wprowadzenia zaleceń postępowania terapeutycznego u osób z rozpoznanymi chorobami przewlekłymi, takimi jak cukrzyca (8). Postępowanie takie obejmuje metody behawioralne oraz farmakoterapię, a w wybranych przypadkach także leczenie chirurgiczne (operacje bariatryczne).

### Metody behawioralne

Prawidłowe żywienie, aktywność fizyczna oraz modyfikacja stylu życia mają istotne znaczenie w poprawie ogólnego stanu zdrowia pacjentów oraz prewencji i leczeniu przewlekłych powikłań cukrzycy (1).

### ZALECENIA DIETETYCZNE

Leczenie dietetyczne ma w cukrzycy typu 1 i typu 2 różny charakter i odmienne znaczenie. W cukrzycy typu 1 zasadniczo zalecana jest obecnie tak zwana dieta zdrowego człowieka, czyli żywienie zbilansowane, zgodne z gustami chorego. Do takiego żywienia chory powinien się nauczyć właściwego dobierania dawki insuliny, stosując zasadę obliczania wymienników węglowodanowych i białkowo-tłuszczowych. Te osoby z cukrzycą typu 1, które nie mają nadwagi ani otyłości, nie muszą stosować diety redukcyjnej (9). Zmniejszenie masy ciała u osób tego wymagających uzyskać można podobnymi metodami jak w cukrzycy typu 2, jednak w cukrzycy typu 1 (jak i u chorych na cukrzycę typu 2 leczonych insuliną) jest to trudne, bowiem redukcja kaloryczności diety wymaga aktywnego dostosowania dawek insuliny.

W cukrzycy typu 2 znaczenie żywienia w terapii jest odmienne. Osoby z cukrzycą typu 2 w ogromnej większości mają nadwagę i są otyłe, dlatego podstawowym celem terapii jest utrzymanie optymalnej kontroli metabolicznej choroby przy powolnej redukcji masy ciała (0,5-1 kg/tydzień). Powinna ona systematycznie zmierzać do należynej wagi ciała (2), ze względu na szansę względnej normalizacji glikemii, co z punktu widzenia pacjenta oznacza „wyleczenie” z cukrzycy (9). Najefektywniejsza jest dieta niskokaloryczna uwzględniająca indywidualne preferencje żywieniowe pacjenta (2). Z punktu widzenia typu diety brane są pod uwagę trzy: klasyczna niskotłuszczowa, niskowęglowodanowa i śródziemnomorska (9).

W badaniu DIRECT (Diabetes Remission Clinical Trial), w którym w grupie 322 otyłych chorych na cukrzycę typu 2 oraz osób z chorobą niedokrwienną serca porównywano półroczne efekty stosowania diet śródziemnomorskiej, niskotłuszczowej i niskowęglowodanowej, odnotowano, że bardziej skuteczne w zakresie redukcji masy ciała były diety śródziemnomorska i niskowęglowodanowa, przy czym u osób stosujących dietę śródziemnomorską stwierdzono dodatkowo obniżenie wartości glikemii na czczo, peptydu C oraz zmniejszenie insulinooporności (9).

Najważniejszą wytyczną dla osób otyłych z cukrzycą typu 2 jest zapewne zalecenie zmiany nawyków żywieniowych prowadzące do ograniczenia do minimum spożycia potraw tłustych i słodkich, zwiększenie spożycia chudego mięsa, ryb i warzyw (będących źródłem błonnika pokarmowego) oraz picie około 2 litrów niesłodzonych płynów dziennie. Ważne jest ograniczenie spożycia soli (do 6 g/dobę) oraz unikanie alkoholu. Po kuracji odchudzającej należy nadal utrzymywać samokontrolę i spożywać mniej kalorii niż wynosi przeciętne zapotrzebowanie dla osoby szczupłej w tym samym wieku (2).

#### **AKTYWNOŚĆ FIZYCZNA**

Wysiłek fizyczny przyczynia się do poprawy kondycji psychofizycznej. Sprzyja poprawie składu ciała poprzez zmniejszenie ilości tkanki tłuszczowej oraz zwiększenie masy mięśniowej. Koryguje zaburzenia metaboliczne: zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę, poprawia profil lipidowy i kontrolę glikemii, obniża ciśnienie tętnicze (8). Rodzaje wysiłku fizycznego u pacjentów otyłych z cukrzycą powinny być dostosowane do indywidualnych możliwości i preferencji osobistych – idealnie, gdyby miały formę dynamiczno-statyczną. Ważne jest unikanie siedzącego trybu życia i wykorzystywanie każdej codziennej okazji do ruchu.

Najczęściej rekomendowane ćwiczenia dynamiczne (kardio) to: marsz, pływanie, jazda na rowerze, nordic walking. Taki wysiłek powinien trwać minimum 30 minut (do 90 minut) i odbywać się 3-5 razy w tygodniu w postaci stopniowo rozszerzanych treningów, tak aby częstość serca wzrosła do ok. 50-70% maksymalnej częstości serca dla danego pacjenta (obliczanej ze wzoru  $HR_{max} = 220 - \text{wiek}$ ) (2). Ćwiczenia statyczne wykorzystujące średnio intensywny wysiłek siłowy powinny mieć charakter ćwiczeń wzmacniających gorset mięśniowy tułowia i mięśnie kończyn. Treningi wytrzymałościowe powinny być realizowane w postaci cykli po ok. 20-40 min co najmniej 3 razy w tygodniu (10).

#### **MODYFIKACJA STYLU ŻYCIA**

Niezwykle istotna jest trwała modyfikacja stylu życia pacjentów z otyłością prowadzona przez wykwalifikowanych dietetyków, psychologów bądź przeszkolonych lekarzy. Celem takiej modyfikacji jest wyeliminowanie złych nawyków sprzyjających nadwadze i otyłości (takich jak jedzenie w pośpiechu, podczas oglądania telewizji, pomijanie posiłków, „zajadanie stresu” itp.).

#### **Farmakoterapia**

Leczenie farmakologiczne może stanowić uzupełnienie terapii behawioralnej, jeżeli takie metody (tzn. dieta, wysiłek fizyczny, modyfikacja stylu życia) po 3-6 miesiącach nie spowodują obniżenia masy ciała o co najmniej 5%. Wytyczne NIH (National Institute of Health) zalecają wdrożenia leku u pacjentów z BMI > 30 kg/m<sup>2</sup> lub BMI > 27 kg/m<sup>2</sup>, gdy towarzyszy któreś ze schorzeń związanych z otyłością (nadciśnienie tętnicze, zaburzenia gospodarki węglowodanowej, lipidowej, choroba wieńcowa, obturacyjny bezdech senny) (11). momencie rozpoczęcia farmakoterapii dotychczasowe postępowanie niefarmakologiczne powinno być kontynuowane. Zgodnie z wytycznymi NIH, jeżeli w ciągu 3-6 miesięcy nie dojdzie do spadku o co najmniej 5% wyjściowej masy ciała, dawkę leku należy zmienić lub lek odstawić (10). Aktualnie w Polsce mamy zarejestrowane następujące preparaty i grupy leków, przyczyniające się do spadku masy ciała u pacjentów z cukrzycą.

#### **Metformina**

Metformina jest jedynym lekiem z grupy pochodnych biguanidu wykorzystywanym w monoterapii lub terapii skojarzonej cukrzycy. Obniża stężenie glukozy, poprawia profil lipidowy krwi oraz zapobiega przyrostowi masy ciała, a nawet może powodować niewielki spadek masy ciała. Metformina zwiększa wrażliwość tkanek na insulinę egzogenną i endogenną (12). Jest to podstawowy lek hipoglikemiczny wdrażany zazwyczaj jako pierwszy u pacjentów z cukrzycą typu 2 oraz coraz częściej u pacjentów z cukrzycą typu 1 z towarzyszącą nadwagą/otyłością.

Stosowanie metforminy przynosi korzyści zwłaszcza u pacjentów z cukrzycą typu 2, której towarzyszy nadwaga lub otyłość. Spadek masy ciała pod wpływem metforminy przypisuje się zmniejszeniu łaknienia i tym samym ilości przyjmowanych pokarmów. Uważa się także, że redukcja masy ciała jest wynikiem zmniejszenia hiperinsulinemii związanego ze wzrostem wrażliwości na insulinę u otyłych pacjentów (13). Wyniki badania DPPOS (Diabetes Prevention Program Outcomes Study) utwierdzają w przekonaniu, że jest to lek bezpieczny, dobrze tolerowany podczas wieloletniego stosowania, sprzyjający redukcji masy ciała, zwłaszcza tkanki tłuszczowej. W grupie leczonej metforminą średni spadek masy ciała wynosił 2,0% (1,9 kg), niezależnie od regularności przyjmowania leku. W grupie osób wysoce zmotywowanych był on jednak znacznie większy i wynosił 3,5% (3,1 kg), a obwód w pasie pozostawał istotnie mniejszy od wartości wyjściowej. Zmiany te utrzymywały się przez cały okres 7-letniej obserwacji (14).

U chorych na cukrzycę typu 1 kilka badań (15-17) potwierdziło wielokierunkowy efekt leczniczy metforminy dołączonej do insulinoterapii. Korzyści tego rodzaju skojarzonego leczenia wyrażały się lepszym wyrównaniem glikemii i HbA1, zmniejszeniem zapotrzebowania na insulinę i poprawą parametrów metabolicznych. W swoich badaniach Urakami i wsp. (15) po dołączeniu metforminy (2 x 850 mg) do stosowanej insulinoterapii oceniali BMI na początku badania oraz

po 3, 6 i 12 miesiącach łącznej terapii, uzyskując obniżenie wartości BMI o odpowiednio:  $23,9 \pm 1,7$ ;  $23,8 \pm 1,8$ ;  $+23,5/-1,8$ . W podobnych badaniach Lacigová i wsp. (16) oceniali w podobnych odstępach czasu wagę ciała, uzyskując redukcję o odpowiednio:  $78,6 \pm 17,9$ ;  $75,7 \pm 17,8$ ;  $76,8 \pm 19,1$  kg. W innych badaniach Lund i wsp. (17) podczas 12-miesięcznego okresu obserwacji grupy 100 pacjentów zanotowali po włączeniu metforminy do dotychczasowej insulinoterapii również zmniejszenie masy ciała ( $-3,32$ ;  $-1,74$  kg;  $-0,17$ ),  $p = 0,030$ .

### Analogi glukagonopodobnego peptydu 1 (GLP-1)

GLP-1 oprócz wpływu na glikemię poprzez oddziaływanie na komórki beta wysp trzustkowych hamuje opróżnianie żołądka z pokarmów, dając uczucie sytości, zmniejsza pobór pokarmu. Działania te razem z działaniem ośrodkowym GLP-1 powodują redukcję masy ciała. Obecnie analogi GLP-1 są szeroko stosowane w populacji osób dorosłych w celu poprawy kontroli glikemii i spowodowania spadku masy ciała u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2. Na polskim rynku farmaceutycznym mamy kilka preparatów tej grupy zarejestrowanych dla pacjentów z CT2, wszystkie podawane w postaci iniekcji podskórnych 1/dzień (liraglutyd i liksysenatyd), 2/dzień (eksenatyd) lub 1/tydzień (eksenatyd LAR). Liraglutyd zarejestrowany jest także (w większej dawce) do leczenia otyłości (patrz niżej).

W dwóch badaniach klinicznych stosowany w ciągu 30 tygodni eksenatyd w dawce 10 lub 5 mcg 2 razy dziennie w skojarzeniu z metforminą lub pochodną sulfonylomocznika (albo dołączany do obu leków podawanych jednocześnie) zamiennie obniżał stężenie HbA1c oraz BMI u pacjentów z cukrzycą typu 2. W badaniu DeFronzo i wsp. (18) eksenatyd spowodował zależne od dawki zmniejszenie masy ciała odpowiednio o  $-2,8 \pm 0,5$  kg (10 mcg) i  $-1,6 \pm 0,4$  kg (5 mcg);  $p < 0,001$  w porównaniu z placebo. W podobnym badaniu przeprowadzonym przez Kendall i wsp. (19) eksenatyd spowodował znaczną utratę wagi od początku badania każdego ramienia tzn.:  $-1,6 \pm 0,2$  kg,  $-0,9 \pm 0,2$  kg vs placebo;  $p < 0,01$ . Należy zaznaczyć, że pacjentom nie zalecono diety niskokalorycznej.

W przypadku liraglutynu na podstawie metaanalizy 5 badań (LEAD 1-5) przeprowadzonej przez Blonde i Russell-Jones (20), gdzie pacjenci przyjmujący metforminę i glimepiryd zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej placebo, insulinę glarginę bądź liraglutyd, utrata masy ciała u pacjentów leczonych liraglutylem była większa niż w grupie z placebo ( $\Delta 1,4$  kg,  $p = 0,0001$ ) lub z insuliną glarginę ( $\Delta 3,4$  kg,  $p < 0,0001$ ).

Działanie obniżające poziom glukozy wynikające z hamowania wydzielania glukagonu i szybkości opróżniania żołądka może mieć znaczenie kliniczne także u chorych na cukrzycę typu 1. W przeglądzie w sumie 9 badań klinicznych trwających 24 tygodni (bazy danych MEDLINE, EMBASE i Cochrane Database, do końca marca 2016 roku) oceniających efektywność agonistów GLP-1 (liraglutyd, eksenatyd, albiglutide, du-

laglutide) u pacjentów z cukrzycą typu 1 i towarzyszącą nadwagą/otyłością stwierdzono poprawę wyrównania cukrzycy, ale także spadek masy ciała we wszystkich badaniach (maksymalnie 6,4 kg/24 tygodnie). Najlepsze wydaje się być w tym zakresie działanie liraglutynu (21).

### Inhibitory transportera sodowo-glukozowego typu 1 (SGLT2)

Jest to grupa leków blokujących transport sodu i glukozy w kanalikach nerkowych, co hamuje ich zwrotne wchłanianie i zwiększa wydalanie z moczem. Efektem jest m.in. obniżenie stężenia glukozy we krwi (bez ryzyka hipoglikemii), co powoduje ubytek tkanki tłuszczowej i redukcję masy ciała.

Dapagliflozyna stosowana w monoterapii w dawce 10 mg/dobę w 24-tygodniowej obserwacji redukowałą masę ciała o ok. 1,0-2,6 kg vs grupa placebo u pacjentów z CT2 i nadwagą (22). W innym badaniu Bailey i wsp. potwierdzili, że lek ten stosowany przez 102 tygodnie w monoterapii u wcześniej nieleczonych chorych na cukrzycę typu 2 poprawiał kontrolę glikemii i spowodował zmniejszenie masy ciała. Różnica pomiędzy grupą leczoną a grupą otrzymującą placebo wynosiła 2,6 kg (23). W podobnych badaniach kanagliflozyna w dawkach 100 i 300 mg przyjmowana przez 52 tygodnie spowodowała również istotny spadek masy ciała w porównaniu do placebo ( $-2,2$  oraz  $-3,2\%$  vs  $-0,9\%$ ) (24). W badaniu EMPA-REG z kolei, po 76 tygodniach badania, skorygowana średnia zmiana masy ciała wynosiła  $-1,9$  kg (95% CI  $-2,5$ ,  $-1,3$ ;  $p < 0,001$ ) i  $-2,2$  kg (95% CI  $-2,8$ ,  $-1,6$ ;  $p < 0,001$ ) odpowiednio dla dawek 10 i 25 mg (25).

Stosowanie inhibitorów SGLT2 u chorych na cukrzycę typu 1 nie jest obecnie wskazane, ale prowadzone są badania kliniczne, np. w badaniu z sotagliflozyną (hamująca jednocześnie SGLT2 i podobny transporter odpowiadający za wchłanianie cukru w przewodzie pokarmowym – SGLT1) u pacjentów z cukrzycą typu 1 leczonych insuliną. Uzyskano poprawę wyrównania metabolicznego (lepszą kontrolę glikemii i profilu CGM, możliwość redukcji dawki insuliny w bolusie). Redukcja masy ciała wynosiła 1,7 kg u pacjentów stosujących sotagliflozynę w porównaniu z zyskiem 0,5 kg ( $p = 0,005$ ) w grupie placebo (26).

### Orlistat (tetrahydrolipostatyna)

Jest działającym obwodowo lekiem przeciw otyłości. Jest to inhibitor lipaz wytwarzanych w przewodzie pokarmowym. Jego działanie polega na zmniejszaniu wchłaniania tłuszczów (o ok. 30%) i ograniczeniu ilości dostarczanych organizmowi kalorii. Preparat jest zarejestrowany do długotrwałego stosowania w dawce 120 mg (Rp) lub 60 mg (OTC). Pacjent powinien być poinformowany o konieczności ograniczenia spożycia tłuszczów i suplementacji witamin rozpuszczalnych w tłuszczach (A, D, E, K). Podawanie orlistatu należy zaprzestać, jeśli po 12 tygodniach terapii nie uzyskano redukcji masy ciała o co najmniej 5% (27).

U otyłych chorych z cukrzycą typu 2 leczonych lekami doustnymi przeprowadzono wiele badań

z orlistatem. W dużym wieloośrodkowym badaniu kontrolowanym placebo przeprowadzonym przez Hollandera i wsp. po roku obserwacji stwierdzono, że średnia różnica masy ciała pomiędzy grupą leczoną orlistatem (3 x 120 mg/dzień) a grupą otrzymującą placebo wynosiła 2,4 kg. Redukcji masy ciała towarzyszyło istotne zmniejszenie glikemii na czczo (0,56 mmol/l) i HbA1c (0,45%). Ponadto, u pacjentów leczonych orlistatem można było znacząco zmniejszyć dawkę doustnych leków hipoglikemizujących, obserwowano również poprawę profilu lipidowego. Badanie wykazało, że orlistat jest skuteczny i dobrze tolerowany w leczeniu nadwagi u chorych na cukrzycę typu 2, powoduje poprawę glikemii oraz profilu lipidowego (28).

W innym badaniu oceniano wpływ leczenia orlistatem (3 x 120 mg) w połączeniu z dietą o umiarkowanie obniżonej kaloryczności przez okres 24 tygodni na utratę wagi i kontrolę glikemii u pacjentów z nadwagą, otyłością i świeżo rozpoznaną cukrzycą typu 2, którzy wcześniej nie przyjmowali leków hipoglikemizujących. Badanie, w którym wzięło udział 249 pacjentów z Chin (wskaźnik masy ciała 25-40 kg/m<sup>2</sup>), pokazało, że pacjenci leczeni orlistatem osiągnęli znacznie większą utratę masy ciała niż chorzy przyjmujący placebo (-5,4 vs -2,4 kg; p < 0,0001). U pacjentów przyjmujących lek obniżyła się wartość HbA1C (-1,0 vs -0,6% u przyjmujących placebo; p = 0,0008) oraz glikemia na czczo (-1,3 vs -0,5 mmol/l u przyjmujących placebo, p = 0,0003). Badanie wykazało także poprawę profilu lipidowego oraz redukcję obwodu talii u leczonych pacjentów (29).

W badaniu szwedzkim oceniano wpływ leczenia orlistatem (3 x 120 mg) vs placebo na utratę wagi i kontrolę metaboliczną u otyłych pacjentów z cukrzycą typu 2 leczonych metforminą z pochodną lub bez pochodnej sulfonilomocznika w połączeniu z umiarkowanie niskokaloryczną dietą. Po 52 tygodniach obserwacji stwierdzono, że pacjenci leczeni orlistatem osiągnęli prawie trzykrotnie większą redukcję masy ciała w porównaniu z osobami otrzymującymi placebo (-5,0 vs -1,8%; p < 0,0001). Zmniejszenie obwodu talii było znacznie większe w grupie z orlistatem niż placebo (-4,8 vs -2,8 cm; p = 0,0022). Leczenie orlistatem wiązało się również ze znacznie większym zmniejszeniem stężenia hemoglobiny A1c, stężenia glukozy w osoczu, cholesterolu całkowitego. Ponadto wykazano, że leczenie orlistatem zmniejszyło zapotrzebowanie na doustne leki przeciw cukrzycowe więcej niż placebo (30).

Nie przeprowadzono jednak żadnych badań klinicznych, w których oceniano by skuteczność redukcji masy ciała u otyłych pacjentów z CT1.

### Nowe leki zarejestrowane do leczenia otyłości

W Polsce i UE do leczenia otyłości zarejestrowano niedawno dwa leki: liraglutyd w dawce 3 mg (większej niż w leczeniu cukrzycy) podawany s.c. oraz połączenie dwóch od dawna stosowanych leków: bupropionu (inhibitor zwrotnego wychwyty dopaminy i noreadrenaliny) oraz naltreksonu (antagonista opioidów),

które uzyskały pozytywną opinię European Medicines Agency (31). Skuteczność tych leków w zmniejszaniu masy ciała wykazano w kilku badaniach klinicznych u pacjentów z otyłością i nadwagą, jednak bez cukrzycy.

Podobnie rzecz ma się z lekami do leczenia otyłości zarejestrowanymi w USA: połączeniem fenterminy – sympatykomimetyku i topiramatu – leku przeciwpadaczkowego, a także lorkaseryną – selektywnym agonistą receptora 5HT-2C, hamującym łaknienie poprzez neurony podwzgórza), których skuteczność wykazano w grupie otyłych pacjentów bez cukrzycy (32).

### Leczenie chirurgiczne

Operacje wykonywane w chirurgicznym leczeniu otyłości można podzielić na:

1. restrykcyjne – ograniczające przyjmowanie pokarmów, w wyniku których mniejsza ilość spożytego pokarmu powoduje wcześniejsze uczucie sytości, a spożycie nadmiernej ilości pokarmu może wywoływać wymioty. Obecnie stosowane metody to:
  - pionowa opaskowa plastyka żołądka (ang. *vertical banded gastroplasty* – VGB),
  - wszczępienie opaski żołądkowej (ang. *adjustable gastric banding* – AGB) z możliwością regulacji stopnia restrykcji,
  - rękawowa resekcja żołądka (ang. *sleeve gastrectomy* – SG),
  - plikacja żołądka (ang. *gastric plication* – GP),
2. wyłączające – ograniczające trawienie i wchłanianie pokarmów poprzez wpływ na długość jelita cienkiego. Stosowane metody to:
  - wyłączenie żółciowo-trzustkowe (ang. *bilio-pancreatic diversion* – BPD),
  - wyłączenie żółciowo-trzustkowe z przełączeniem dwunastniczym (ang. *biliopancreatic diversion with duodenal switch* – BPD-DS),
3. operacje hybrydowe i jego odmiany (ang. *Roux-en-Y gastric bypass* – RYGB) (33).

Wszystkie wymienione operacje można wykonywać techniką klasyczną lub małoinwazyjną (laparoskopowo); obecnie operacje bariatryczne w zdecydowanej większości są wykonywane laparoskopowo (34). Operacje bariatryczne redukują masę ciała, ale przyczyniają się także do poprawy wyrównania cukrzycy, które następuje częściowo niezależnie od zmiany wagi.

Dostępne w piśmiennictwie badania kliniczne z oceną skuteczności i bezpieczeństwa operacji bariatrycznych dotyczą jedynie chorych na cukrzycę typu 2. Na przykład w badaniu Swedish Obese Subject (SOS) porównywano wyniki leczenia osób otyłych w okresie 2 i 10 lat po operacjach bariatrycznych z wynikami leczenia zachowawczego (35). Poprawa przebiegu cukrzycy typu 2 była znacznie większa w przypadku leczenia operacyjnego, ponadto w tej grupie stwierdzono mniej nowych przypadków cukrzycy w okresie obserwacji.

Buchwald i wsp. w metaanalizie z 2009 roku ocenili 621 badań z udziałem 135 246 pacjentów, z których 22,3% miało cukrzycę. Po operacjach

bariatrycznych (bez podziału na typ) u 76,8% pacjentów cukrzyca ustąpiła całkowicie, a u 86% pacjentów znacznie poprawiło się jej wyrównanie. Śmiertelność okołoperacyjna wynosiła od 0,1% dla operacji restrykcyjnych do 1,1% dla wyłączenia żołądkowo-trzustkowego (36).

Z drugiej strony uważa się, że operacje z elementem wyłączającym przynoszą lepsze efekty niż operacje ograniczające. Lee i wsp. w swojej pracy wykazali, że u umiarkowanie otyłych chorych na cukrzycę typu 2 laparoskopowe wyłączenie żołądkowo-jelitowe (ang. *mini-gastric bypass*) w porównaniu z laparoskopową rękawową resekcją żołądka (w okresie 12 miesięcy obserwacji) wiązało się z większym prawdopodobieństwem ustąpienia cukrzycy (37).

## PODSUMOWANIE

Nadwaga i otyłość stanowią istotny problem społeczny naszych czasów, przyczyniając się do lawinowo narastającej liczby nowo wykrywanych przypadków cukrzycy typu 2 oraz wklajając przebieg cukrzycy typu 1.

Niezwykle istotne jest wczesne zastosowanie prawidłowego postępowania, czyli diety redukcyjnej, regularnego wysiłku fizycznego, modyfikacji stylu życia i niejednokrotnie odpowiedniej farmakoterapii. Jej skuteczność u pacjentów z cukrzycą jest coraz bardziej widoczna w dużej mierze ze względu na innowacyjne terapie (analogi GLP-1, inhibitory SGLT2). Intensywnie rozwijającą się dziedziną chirurgii jest aktualnie bariatryka, zarezerwowana jednak tylko dla części chorych na cukrzycę.

## PIŚMIENNICTWO

- Kozakowski J: Otyłość. [W:] Zgliczyński W (red.): Wielka Interna. Tom 12. Endokrynologia część II. Medical Tribune, Warszawa 2011: 831-832.
- Zahorska-Markiewicz B, Holecki M: Otyłość a cukrzyca. [W:] Sieradzki J (red.): Cukrzyca. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2016: 210, 217.
- Katra B: Cukrzyca typu 2; [www.mp.pl/cukrzyca/cukrzyca/typ2/65891\\_cukrzyca-typu-2](http://www.mp.pl/cukrzyca/cukrzyca/typ2/65891_cukrzyca-typu-2).
- Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS et al.: Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 Feb; 72(2): 277-282.
- Herman WH, Crofford OB: The relationship between diabetic control and complications. [In:] Pickup JC, Williams G (eds.): Textbook of diabetes. Blackwell Science, Oxford 1997: 1-11.
- Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, Drash AL: Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 1991 Apr; 72(4): 920-926.
- Yki-Jarvinen H, Makimattila S: Insulin resistance due to hyperglycemia: an adaptation protecting insulin-sensitive tissues. *Diabetologia* 1997 Jul; 40 (suppl. 2): S141-144.
- Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. *Diabetologia Kliniczna* 2016. Tom 5. Suplement A: Gumprecht J (red.). Via Medica, Gdańsk 2016: 10-13.
- Czupryniak L, Klupa T: Leczenie chorych na cukrzycę dietą. [W:] Cukrzyca. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2016: 308-310.
- Young JC: Exercise prescription for individuals with metabolic disorders. Practical considerations. *Sports Med* 1995 Jan; 19(1): 43-54.
- Michael D, Jensen, Donna H, Ryan, Caroline M, Apovian et al.: 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the Management of Overweight and Obesity in Adults. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society, doi.org/10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee
- Marek J: Rozszerzenie wskazań do terapii metforminą oparte na nowych, patofizjologicznych i klinicznych dowodach. *Med Metab* 2011; 15: 43-47.
- Kirpichnikov D, McFarlane SI, Sowers JR: Metformin: an update. *Ann Intern Med* 2002; 137: 25-33.
- Diabetes Prevention Program Research Group: The 10-year cost-effectiveness of lifestyle intervention or metformin for diabetes prevention: an intent-to-treat analysis of the DPP/DPPOS. *Diabetes Care* 2012 Apr; 35(4): 723-730. DOI: 10.2337/dc11-1468.
- Urakami T, Morimoto S, Owada M, Kensuke H: Usefulness of the addition of metformin to insulin in pediatric patients with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Intern* 2005; 47: 430-433.
- Lacigová S, Rusavý Z, Jankovec Z, Kyselová P: Metformin in the treatment of type 1 diabetics – a placebo controlled study. *Cas Lek Cesk* 2001; 24: 302-306.
- Lund S, Tarnow L, Astrup A et al.: Effect of adjunct metformin treatment in patients with type-1 diabetes and persistent inadequate glycaemic control. A randomized study. *Plos One* 2008; 3: 3363.
- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-1100.
- Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al.: Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083-1091.
- Blonde L, Russell-Jones D: The safety and efficacy of liraglutide with or without oral antidiabetic drug therapy in type 2 diabetes: an overview of the LEAD 1-5 studies. *Diabetes Obes Metab* 2009 Dec; 11 (suppl. 3): 26-34. DOI: 10.1111/j.1463-1326.2009.01075.x.
- Janzen KM, Steuber TD, Nisly SA: GLP-1 Agonists in Type 1 Diabetes Mellitus. *Ann Pharmacother* 2016 Aug; 50(8): 656-665. DOI: 10.1177/1060028016651279. Epub 2016 Jun 1.
- Jabbour SA, Hardy E, Sugg J, Parikh S: Dapagliflozin is effective as add-on therapy to sitagliptin with or without metformin: a 24-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Diabetes Care* 2013; Oct 21 [Epub ahead of print].
- Bailey CJ, Morales Villegas EC, Woo V et al.: Efficacy and safety of dapagliflozin monotherapy in people with Type 2 diabetes: a randomized double-blind placebo-controlled 102-week trial. *Diabet Med* 2015 Apr; 32(4): 531-541. DOI: 10.1111/dme.12624. Epub 2014 Nov 22.
- Yale JF, Bakris G, Cariou B et al.: Efficacy and safety of canagliflozin over 52 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic kidney disease. *Diabetes Obes Metab* 2014; 16: 1016-1027.
- Merkler L, Häring HU, Christiansen AV et al.: EMPA-REG EXTEND MET investigators: Empagliflozin as add-on to metformin in people with type 2 diabetes. *Diabet Med* 2015 Dec; 32(12): 1555-1567. DOI: 10.1111/dme.12814. Epub 2015 Jul 14.
- Sands AT, Zambrowicz BP, Rosenstock J et al.: Sotagliflozin, a Dual SGLT1 and SGLT2 Inhibitor, as Adjunct Therapy to Insulin in Type 1 Diabetes. *Diabetes Care* 2015 Jul; 38(7): 1181-1188.
- [www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/.../WC500058428.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/.../WC500058428.pdf).
- Hollander PA, Elbein SC, Hirsch IB et al.: Role of orlistat in the treatment of obese patients with type 2 diabetes: a 1-year randomized double-blind study. *Diabetes Care* 1998; 21: 1288-1294.
- Shi YF, Pan CY, Hill J, Gao Y: Orlistat in the treatment of overweight or obese Chinese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Diabet Med* 2005 Dec; 22(12): 1737-1743.
- Berne C, Orlistat Swedish Type 2 diabetes Study Group: A randomized study of orlistat in combination with a weight management programme in obese patients with type 2 diabetes treated with metformin. *Diabet Med* 2005 May; 22(5): 612-618.
- Streszczenie EPAR <http://www.ema.europa.eu>.
- <https://www.qsmyia.com/>; <https://www.drugs.com> › Professionals › FDA PL.
- Wyleźół M, Matlok M, Giaro M: Rola chirurgii metabolicznej w leczeniu cukrzycy typu 2. [W:] Sieradzki J (red.): Cukrzyca. Tom I. Via Medica, Warszawa 2016: 224-229.
- Kalinowski P, Paluszkiwicz R, Krawczyk M: Operacyjne leczenie otyłości – co powinni wiedzieć internisci i lekarze rodzinni. *Medycyna Praktyczna* (online); [www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/83265\\_operacyjne-leczenie-otylosci-co-powini-wiedziec-internisci-i-lekarze-rodzinni](http://www.mp.pl/gastrologia/wytyczne/83265_operacyjne-leczenie-otylosci-co-powini-wiedziec-internisci-i-lekarze-rodzinni).
- Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M et al.: Swedish Obese Subjects Study Scientific Group: Lifestyle, diabetes and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med* 2004 Dec 23; 351(26): 2683-2693.
- Buchwald H, Estok R, Fahrbach K et al.: Weight and type 2 diabetes after bariatric surgery, systematic review and meta-analysis. *Am J Med* 2009 Mar; 122(3): 248-256.
- Lee WJ, Chong K, Ser KH et al.: Gastric bypass vs sleeve gastrectomy for type 2 diabetes mellitus. *Arch Surg* 2011 Feb; 146(2): 143-148.