

Aktuální možnosti léčby obezity

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.^{1,2}, MUDr. Iva Jakubíková¹, MUDr. Michaela Kudláčková¹,
MUDr. Luděk Horváth¹

¹Centrum diabetologie IKEM, Praha

²Ústav lékařské biochemie a laboratorní diagnostiky 1. LF UK a VFN, Praha

Obezita je jedním z nejzákladnějších rizikových faktorů pro vznik diabetes mellitus 2. typu a významně se podílí na vzniku dalších onemocnění jako je arteriální hypertenze, dyslipidemie, syndrom spánkové apnoe a mnoha dalších. Kombinace obezity a výše uvedených přidružených nemocí často označovaná jako metabolický syndrom vede k výraznému zvýšení rizika kardiovaskulární morbidity a mortality, a v případě diabetu také mikrovaskulárních komplikací. Prevalence obezity celosvětově neustále narůstá a velmi významně se tak zvyšují náklady na léčbu jejích přidružených komplikací a chronických důsledků.

V tomto článku podáváme přehled možností prevence a léčby obezity. Věnujeme se zejména aktuálně dostupným lékům, podáváme přehled vlivu různých typů antidiabetik na tělesnou hmotnost a diskutujeme také aktuální perspektivy léčby včetně nových antiobezitik, která se postupně blíží uvedení na trh. Stručně také uvádíme přehled léčby obezity s využitím bariatrické chirurgie a bariatrické endoskopie.

Klíčová slova: obezita, diabetes, GLP-1 agonisté, glifloziny, bariatrická chirurgie, endoskopická léčba, hypoglykemie.

Current options for the treatment of obesity

Obesity is one of the most important risk factors for the development of type 2 diabetes mellitus and is a major contributor to other diseases such as arterial hypertension, dyslipidemia, sleep apnoea syndrome and many others. The combination of obesity and the aforementioned associated diseases, often referred to as the metabolic syndrome, leads to a significant increase in the risk of cardiovascular morbidity and mortality and, in the case of diabetes, microvascular complications. The prevalence of obesity is steadily increasing worldwide and the costs of treating its associated complications and chronic consequences are rising very significantly.

In this article, we provide an overview of obesity prevention and treatment options. In particular, we discuss currently available drugs, give an overview of the effect of different types of antidiabetic drugs on body weight, and discuss current treatment perspectives, including new anti-obesity drugs that are gradually approaching market introduction. We also briefly review the treatment of obesity using bariatric surgery and bariatric endoscopy.

Key words: obesity, diabetes, GLP-1 agonists, gliflozin, bariatric surgery, endoscopic treatment, hypoglycemia.

Úvod

Obezita je charakterizovaná nadměrným hromaděním tukové tkáně v organismu a v důsledku toho zvýšením hmotnosti nad normální mez. Pro diagnostiku obezity a její další dělení je používán tzv. **body mass index** vypočítaný z poměru tělesné hmotnosti v kilogramech a druhé mocniny tělesné výšky v metrech. Hodnota $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ je dolní hranicí

pro diagnózu obezity. Ta je pak dále klasifikována na obezitu prvního, druhého a třetího stupně (viz Tab. 1). Obezita je úzce propojena s řadou metabolických i dalších zdravotních komplikací. Buď se přímo podílí na jejich vzniku nebo jejich tíži či průběh zhoršuje. Obezita je navíc nezávisle asociovaná s vyšším rizikem mortality, a také zvýšeným rizikem některých maligních nádorů.

Nepřetržitě stoupající prevalence obezity a jejích komplikací v mnoha zemích světa patří mezi zásadní problémy současného zdravotnictví (1). Souběh obezity, inzulinové rezistence/diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu), arteriální hypertenze, dyslipidemie a dalších onemocnění, označujeme jako syndrom inzulinové rezistence či metabolický syndrom (2), jehož přítomnost několikanásobně zvyšuje

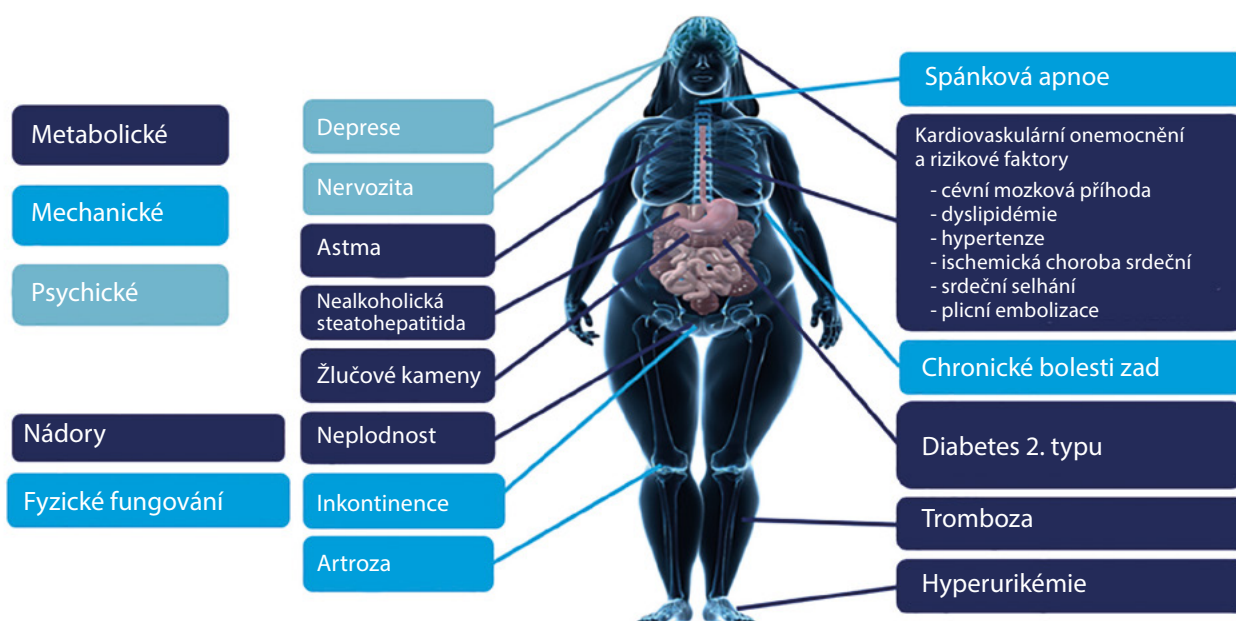


prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
Institut klinické a experimentální medicíny, Centrum diabetologie
martin.haluzik@ikem.cz

Cit. zkr.: Med. Praxi. 2023;20(4):230-234

Článek přijat redakcí: 23. 1. 2023

Přijato k tisku: 2. 6. 2023

Obr. 1. Metabolické, mechanické a psychické komplikace obezity

CVD – kardiovaskulární onemocnění

NAFLD – nealkoholická steatohepatitida, kolorektální karcinom, zhoubné nádory prsu, endometria, jícnu, ledviny, ovária, slinivky břišní a prostaty

Upraveno podle: Sharma AM. *Obes Rev.* 2010;11:808-9 Guh et al. *BMC Public Health* 2009;9:88; Luppino et al. *Arch Gen Psychiatry* 2010;67:220-9; Simon et al. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:824-30; Church et al. *Gastroenterology* 2006; 130:2023-30; Li et al. *Prev Med* 2010;51:18-23, Hosler. *Prev Chronic Dis* 2009;6:A48**Tab. 1.** Klasifikace obezity a riziko výskytu komplikací

Klasifikace	BMI (kg/m ²)	Riziko výskytu komplikací
Normální váha	18,5–24,9	Průměrné
Nadváha	25–29,9	Zvýšené
Obezita I	30,0–34,9	Střední
Obezita II	35,0–39,9	Vysoké
Obezita III	≥ 40,0	Velmi vysoké

kardiovaskulární morbiditu a mortalitu (3). Nitrobršišní ukládání tuku neboli tzv. viscerální obezita je spojeno s vyšším kardiovaskulárním rizikem než nadměrné hromadění podkožního tuku, což je dáno mimo jiné i vyšší produkcí prozánětlivých hormonálních faktorů tzv. adipokinů či adipocytokinů právě ve viscerálním tuku (4, 5, 6).

Obezita nebo nadváha je typickým rysem a zásadním etiopatogenetickým faktorem u prakticky všech diabetiků 2. typu a vyskytuje se zde s celou řadou dalších komorbidit (viz Obr. 1). Snížení hmotnosti může vzniku komorbidit obezity předejít nebo zpomalit jejich progresi, přičemž právě diabetes je změnami hmotnosti ovlivňován nejvíce. Významné snížení hmotnosti dosahované například po bariatrické chirurgii je často spojeno s remisí diabetu.

Prevence obezity

Optimálním přístupem jak předejít vzniku obezity a jejích komplikací je prevence. Je

dobře známo, že nejlepší prevencí obezity je zdravý životní styl s dostatkem pravidelné fyzické aktivity a zdravým stravováním. Globální snahy o prevenci obezity, které by měly začít již v období dětství a adolescence, jsou však zatím obvykle neúspěšné. Příčinou je pokračující negativní změna životního stylu s postupným snižováním přirozené fyzické aktivity a snadné dostupnosti kaloricky bohaté stravy. Dosud nejsou k dispozici žádné větší a dlouhodobější studie zaměřené na použití farmakoterapie v prevenci obezity, přestože možné účinné léky jsou již k dispozici. Právě v prevenci obezity existují v současné době největší rezervy, které se zatím jen velmi obtížně daří překonat.

Nefarmakologické přístupy v léčbě obezity

Dietní a režimová opatření jsou základním přístupem léčby obezity (7, 8). **Zvýšení fyzické aktivity** patří (pokud to stav pacienta umožňuje) k nezbytným opatřením.

Typ fyzické aktivity, její trvání a intenzitu je třeba nastavit individuálně podle možností a preferencí pacienta a s respektováním omezení vyplývajících z přítomnosti dalších nemocí. U pacientů s diabetem léčeným inzulinem či deriváty sulfonylurey je nutná pečlivá edukace pacienta stran prevence a léčby hypoglykémie, a také poučení při jakých hladinách glykémie je fyzická aktivita vhodná a při jakých již nevhodná.

Dlouhodobé dodržování redukční diety se snížením celkového energetického příjmu (obvykle o 500–700 Kcal denně) s omezením nasycených tuků, u diabetiků i rychle uvolnitelných sacharidů a u hypertoniků také s omezením soli, je nezbytným předpokladem pro snížení hmotnosti. Motivaci pacientů i dlouhodobou compliance s dietním režimem výrazně zlepšují pravidelné konzultace jídelníčku pacienta jak s lékařem, tak s nutriční terapeutkou.

Podrobnější popis konkrétních dietních přístupů přesahuje možnosti tohoto článku. Z hlediska dlouhodobého dodržení dietních omezení se jako vhodnější jeví spíše pestré diety bez výraznějších omezení některých makronutrientů. Například v poslední době hodně populární ketogenní dieta má jen minimum důkazů o dlouhodobější úspěšnosti při snížení hmotnosti. Efekty jsou sice poměrně

rychlé, ale obvykle pouze dočasné. Intenzivně je v poslední době studován i efekt tzv. přerušovaného hladovění (intermittent fasting), kdy jsou období příjmu potravy střídány obdobími úplného hladovění (například režim 8 hodin jídla, 16 hodin hladovění). I zde platí, že základem úspěchu je individualizace redukční diety dle možností a preferencí pacienta.

Farmakoterapie obezity u pacientů bez diabetu

Aktuálně jsou k dispozici tři léky s prokázaným efektem na snížení hmotnosti, které lze použít u pacientů s obezitou s diabetem i bez diabetu. Perorálně je možné podat orlistat, fixní kombinaci naltrexon/bupropion, dále injekčně subkutánně podávaný liraglutid. Použití i pravidla preskripce dříve oblíbeného centrálně působícího fenterminu byla v poslední době vzhledem k nežádoucím účinkům a možné návykovosti výrazně omezena a lze očekávat jeho postupné stažení z trhu.

Primárním mechanismem působení **orlistatu** je inhibice střevní lipázy, což díky omezení štěpení tuků snižuje jejich vstřebávání (9). Výhodou je omezený průnik do systémového oběhu s minimálním množstvím kontraindikací. Orlistat má zároveň ale poměrně časté nežádoucí účinky (bolesti břicha, nadýmání, průjemy), a to zejména při požití potravy s vyšším obsahem tuků. Podává se obvykle 3× denně v dávce 120 mg. U spolupracujících pacientů a v rámci klinických studií bylo při léčbě tímto preparátem dosahováno váhových úbytků až 7 kg a v dlouhodobé studii Xendos došlo i ke snížení incidence diabetu 2. typu (10). Dlouhodobá efektivita v běžné klinické praxi je však vzhledem k nežádoucím účinkům omezená.

Naltrexon/bupropion je fixní kombinací 8 mg antidepresiva bupropionu a 90 mg opioidního antagonisty naltrexonu. Působením v centrálním nervovém systému snižuje pocit hladu a vede k dlouhodobému poklesu hmotnosti podle provedených studií v rozmezí 3–8 kg (11). U diabetiků zlepšuje díky snížení hmotnosti kompenzaci diabetu. Indikován je jako doplněk k dietě se sníženým obsahem kalorií u dospělých pacientů s BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ nebo s BMI 27–30 kg/m^2 za přítomnosti jedné nebo více přidružených chorob souvisejících s hmotností (DM 2. typu, dys-

lipidemie, arteriální hypertenze). Opatrnosti je potřeba při podávání u pacientů s antidepresivou.

Nejúčinnějším antiobezitikem dostupným v České republice je **liraglutid**. Jedná se o agonistu receptorů pro glukagon-like peptid 1, který snižuje příjem potravy, zvyšuje sekreci inzulinu a tlumí sekreci glukagonu. Liraglutid je v nižších dávkách (do 1,8 mg denně) používán také jako antidiabetikum. V rozsáhlém klinickém programu SCALE byla prokázána velmi dobrá účinnost i bezpečnost této léčby při snižování hmotnosti při dávkování až do 3 mg denně. Na rozdíl od jiných antiobezitik má tento lék také prokázané snížení kardiovaskulární morbidity a mortality a nefroprotektivitu (u diabetiků v dávce 1,8 mg denně v kardiovaskulární studii LEADER) (12). Podává se injekčně 1× denně s použitím předplněného pera. Indikace jsou podobné u fixní kombinace naltrexon/bupropion (viz výše). Liraglutid je navíc schválen i pro dospívající (≥ 12 let) s obezitou (BMI odpovídající $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ u dospělých podle mezinárodních hraničních hodnot) a tělesnou hmotností nad 60 kg.

Ovlivnění obezity u diabetiků 2. typu: antidiabetická léčba a tělesná hmotnost

Snižování hmotnosti je u diabetiků obecně obtížnější než u nediabetiků v důsledku jejich nižší metabolické flexibility (neschopností rychle změnit preferenční metabolizaci sacharidů na štěpení lipidů). Pacienti s diabetem 2. typu jsou také obvykle starší, s řadou komorbidit a chronických komplikací, což činí obtížnějším zejména zvýšení fyzické aktivity. Léčba inzulinem a deriváty sulfonylurey (13) navíc často vede ke zvýšení hmotnosti.

Režimová opatření vedou u diabetiků v běžné klinické praxi jen vzácně k dlouhodobého snížení hmotnosti. Výjimkou byla britská studie DIRECT, kdy se pomocí strukturovaného programu redukce hmotnosti (se zahájením léčby s podáváním předpřipravené nízkokalorické diety po dobu 3–5 měsíců) podařilo u nově diagnostikovaných diabetiků 2. typu dosáhnout uspokojivého snížení hmotnosti a u poměrně vysokého procenta pacientů i remise diabetu a zlepšení dalších komorbidit (14).

Všechna výše uvedená antiobezitika mohou být využita i u pacientů s diabetem. Přednost však z důvodu alespoň částečné úhrady dostávají v praxi antidiabetika vedoucí k poklesu hmotnosti, tedy glifloziny a především GLP-1 agonisté. Právě zavedení inkretinové léčby a gliflozinů zcela zásadně změnilo možnosti ovlivnění tělesné hmotnosti u diabetiků 2. typu. Před jejich zavedením bylo totiž možné použít převážně léky, které hmotnost buď zvyšují (inzulin, pioglitazon, deriváty sulfonylurey, glinidy) nebo jsou hmotnostně neutrální (akarbóza) (15). Jediným z tradičních antidiabetik, které hmotnost mírně snižuje, je metformin. Poklesy se zde však pohybují v nižších jednotkách kilogramů.

Metformin zůstává lékem první volby u diabetu 2. typu. Jeho nasazení je doporučováno u všech pacientů, kteří nemají kontraindikace jeho podávání (16). Jeho podávání je obvykle spojeno s mírným poklesem hmotnosti (v rozmezí 1–2 kg).

Inhibitory alfa-glukosidázy (akarbóza) částečně inhibují štěpení sacharidů ve střevě kompetitivní působením na enzym alfa-glukosidázu (17). Mají tak efekt především na postprandiální glykemii. Jejich vliv na hmotnost je neutrální a je možné je kombinovat prakticky se všemi dalšími antidiabetiky. Omezením je častý výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků, pro které jsou tyto léky v reálné praxi v České republice využívány jen zřídka.

Deriváty sulfonylurey (glimepirid, gliclazid, glibenclamid a další) a glinidy (repaglinid) často zvyšují hmotnost díky zvýšení sekrece inzulinu (18) (obvykle v rozmezí 0–4 kg). Zcela bychom se již měli vyhnout podávání starších derivátů sulfonylurey s vyšším rizikem hypoglykemie (především glibenclamidu) a v případě nutnosti používat pouze novější preparáty typu gliclazidu či glimepiridu v nejnižších možných dávkách.

Ke zvýšení hmotnosti mohou vést také **glitazony** díky stimulaci diferenciaci nových adipocytů v podkožním tuku a také zvýšeného sklonu k retenci tekutin (19). V současné době jediný dostupný glitazon–pioglitazon, má i přes uvedené zvýšení hmotnosti (obvykle v rozmezí 1–8 kg) pozitivní vliv na hladiny lipidů, ochranu pankreatických beta buněk a převážně pozitivní či neutrální vliv na kardiovaskulární komplikace (20, 21).

Tělesnou hmotnost často zvyšuje **léčba inzulinem** díky zvýšení příjmu potravy, zablokování glykosurie, ke které dochází při výraznější hyperglykemii, a také v důsledku vyššího rizika hypoglykemie, kterou pacienti musejí zajídat sacharidy (22). Pravděpodobnost vzestupu hmotnosti roste s intenzifikací inzulinové léčby, tedy vyšším počtem injekcí denně, přičemž podávání dlouhodobě působícího inzulínu 1× denně ovlivňuje hmotnost nejméně.

Inkretinová léčba zahrnuje buď tzv. gliptiny (DPP-4 inhibitory) zvyšující endogenní hladiny glukagon-like peptidu 1 (GLP-1) díky inhibici enzymu dipeptidyl-peptidázy 4 (DPP-4) (23) nebo tzv. GLP-1 agonisty, které přímo stimulují GLP-1 receptor (24). GLP-1 je peptidový hormon produkován v distálních částech tenkého střeva při průchodu potravy (25). Jeho hlavním efektem je zvýšení sekrece inzulínu a pokles sekrece hyperglykemizujícího glukagonu. GLP-1 však také zmenšuje pocit hladu a zpomaluje vyprazdňování žaludku (viz také informace o liraglutidu v předchozí části článku).

Gliptiny (v ČR je dostupný sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin a alogliptin) nevedou ke vzniku hypoglykemií a na rozdíl od derivátů sulfonylurey jsou hmotnostně neutrální a nevedou ke zvýšení rizika hypoglykemie (26).

GLP-1 agonisté vedou ke snížení hmotnosti v průměru o 2–8 kg v závislosti na typu podávaného preparátu a jeho dávce (27). Většina GLP-1 agonistů je podávána injekčně subkutánně a v současné době je možné je s výjimkou liraglutidu (viz výše) předepsat pouze pacientům s diabetem 2. typu. V České republice je v současné době v anti-diabetické indikaci k dispozici liraglutid (podávaný 1× denně v dávce 1,2–1,8 mg), exenatid (podávaný buď 2× denně v dávce 20 µg nebo 1× týdně v dávce 2 mg) a lixisenatid (1× denně 20 µg), dulaglutid (1× týdně 1,5 mg s. c.) a semaglutid (1× týdně 0,5–1 mg s. c.) a dále perorálně podávaný GLP-1 agonista semaglutid (1× denně 3–14 mg) (28).

Dalšími pozitivními účinky GLP-1 agonistů je zlepšení lipidogramu a pokles krevního tlaku, nevýhodou je (s výjimkou perorálního semaglutidu) nutnost injekčního subkutánního podávání a častější nežádoucí gastrointestinální účinky (29, 30). K nejvýraznějšímu snížení hmotnosti u diabetiků vede z GLP-1 agonistů injekční semaglutid následovaný, perorálním

semaglutidem, liraglutidem, dulaglutidem, exenatidem a lixisenatidem. Injekční semaglutid v dávce až do 2,4 mg 1× týdně již schválen pro léčbu obezity, kde u pacientů s obezitou bez diabetu snižuje hmotnost až o 16 kg. Současně probíhá s injekčním semaglutidem v dávce 2,4 mg dlouhodobá kardiovaskulární studie SELECT zaměřená na možné snížení kardiovaskulárních komplikací u nediabetiků s obezitou při podávání injekčního semaglutidu (31).

Z uvedených preparátů bylo v kardiovaskulární studii LEADER u diabetiků 2. typu srovnávaný podávání liraglutidu s placebem prokázáno signifikantní snížení celkové mortality a kardiovaskulárních komplikací (12), podobný výsledek byl zaznamenán v případě injekčního semaglutidu, dulaglutidu a albiglutidu (32).

Další skupinou antidiabetik, která snižuje tělesnou hmotnost, jsou **glifloziny** (33, 34). Ty díky inhibici transportéru SGLT-2 v renálních glomerulech zvyšují glykosurii o cca 70–80 g denně, což vede k mírně negativní energetické bilanci. Dlouhodobě zlepšují kompenzaci diabetu a snižují hmotnost (o 2–4 kg) a krevní tlak. V České republice je k dispozici dapagliflozin, empagliflozin (oba se podávají v dávce 10 mg 1× denně) a canagliflozin (podává se v dávce 100 mg nebo 300 mg 1× denně). Výsledky studií ukazují srovnatelný vliv uvedených gliflozinů na kompenzaci diabetu a tělesnou hmotnost. Empagliflozin, dapagliflozin i canagliflozin již mají ukončeny kardiovaskulární studie, které prokázaly snížení kardiovaskulárních komplikací a hospitalizace pro srdeční selhání (35). U pacientů s chronickým onemocněním ledvin prokázána výrazná nefroprotektivita při podávání canagliflozinu, dapagliflozinu i empagliflozinu. Dapagliflozin ve studii DAPA-HF respektive empagliflozin ve studii EMPEROR-reduced výrazně zlepšil prognózu, hospitalizaci pro srdeční selhání a mortalitu u pacientů se srdečním selháním s redukcí ejekční frakcí, a to jak u diabetiků, tak i nediabetiků. Podobné výsledky s empagliflozinem byly dosaženy u diabetiků i nediabetiků se srdečním selháním se zachovalou ejekční frakcí ve studii EMPEROR-preserved s dapagliflozinem ve studii DELIVER. Na rozdíl od GLP-1 agonistů však nemá zatím žádný

z gliflozinu indikaci na léčbu obezity a ani neprobíhají žádné větší studie, které by tímto směrem směřovaly.

Chirurgická a endoskopická léčba obezity

Neúčinnější metodou léčby obezity a jejich metabolických komplikací je bariatrická chirurgie. Tu je možné podle stávajících doporučení možné využít u pacientů s obezitou 2. a vyššího stupně bez komplikací, případně u obezity 1. stupně s přítomnými komplikacemi jako je diabetes, dyslipidemie a další (36). Některá doporučení jsou ještě dále a doporučují bariatrickou léčbu jako primární léčbu diabetu 2. typu, a to i u nemocných s BMI v pásmu nadváhy (37).

Dlouhodobě snížení hmotnosti bariatrická chirurgie přináší především u pacientů, kteří jsou dobře edukováni a pečlivě sledováni již před provedením výkonu a poté prakticky celoživotně. Pro dlouhodobě udržitelný pokles hmotnosti je nezbytná motivace pacienta k dodržování dietních omezení a ke změně životního stylu po snížení hmotnosti. V současné době je celosvětově nejpoužívanějším výkonem tzv. rukávová resekce žaludku (sleeve gastrectomy) následovaná tzv. gastrickým bypassem a jeho modifikacemi, které kromě zmenšení žaludku zahrnují také vynechání proximální části tenkého střeva z kontaktu s potravou (38).

Jedinou v současné době dostupnou endoskopickou metodou v České republice je tzv. endoskopická plikace žaludku, kdy je objem žaludku zmenšen pomocí endoskopického prošití žaludeční stěny (39). Zájemce o podrobnější popis bariatrické a endoskopické léčby odkazujeme na literaturu zaměřenou na toto téma (36, 40).

Závěr a perspektivy

V posledních letech je stále více akceptováno, že k úspěšné léčbě obezity bude podobně jako u jiných chronických onemocnění nutné více využívat farmakoterapie. Kromě již používaného liraglutidu a fixní kombinace naltrexon/bupropion je v antiobezitické indikaci již k léčbě obezity schválen GLP-1 agonista semaglutid v dávce až 2,4 mg 1× týdně, jehož účinnost

je podstatně vyšší než u dosud dostupných léků. V České republice však zatím není k dispozici.

Zajímavé efekty na snížení hmotnosti má i kombinované injekční podávání semaglutidu a amylinového analogu cagrilintidu. V úvahu připadá, že na evropský trh přijdou i další antiobezitika, která již jsou k dispozici v USA (lorcaserin, fentermin/topiramát a další). Mimořádně zajímavé účinky na snížení hmotnosti mají také duální agonisté GLP-1 a glukagonu (nejdále v klinickém vývoji je preparát tirzepatid (41)), kde jsou hmotnostní

úbytky ještě vyšší než u GLP-1 agonistů. Další kombinování agonistů jsou v časnějších fázích klinického vývoje.

Základem léčby obezity však i přes postupně se zvyšující dostupnost stále účinnějších antiobezitik stále zůstává úprava diety a fyzické aktivity. Úspěšnost léčby výrazně zvyšuje zapojení multidisciplinárního týmu zahrnujícího kromě obezitologa a dalších specializací, též nutriční a psychologickou podporu případně pomoc další odborníků. Zejména ke zvýšení motivace může pomoci využití telemonitoringu a případně

i kombinace osobních návštěv s návštěvami s využitím telemedicíny. Z praktického hlediska by v rámci České republiky mohla pomoci alespoň částečná úhrada antiobezitik vybraným skupinám pacientů s obezitou.

Podpořeno MZ ČR – RVO („Institut klinické a experimentální medicíny – IKEM, IČ 00023001“) a projektem Národní institut pro výzkum metabolických a kardiovaskulárních onemocnění (Program EXCELES, číslo projektu: LX22NPO5104) – Financováno Evropskou unií – Next Generation EU.

LITERATURA

- O'Rahilly S. Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *Bmj*. 1997;314(7085):955-959.
- Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation*. 2002;106(3):286-288.
- Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res*. 2004;59:207-223.
- Despres JP. Cardiovascular disease under the influence of excess visceral fat. *Crit Pathw Cardiol*. 2007;6(2):51-59.
- Dolinkova M, Dostalova I, Lacinova Z, et al. The endocrine profile of subcutaneous and visceral adipose tissue of obese patients. *Mol Cell Endocrinol*. 2008;291(1-2):63-70.
- Bluher M. Adipose tissue dysfunction in obesity. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2009;117(6):241-250.
- Borghouts LB, Keizer HA. Exercise and insulin sensitivity: a review. *Int J Sports Med*. 2000;21(1):1-12.
- Delahanty LM, Halford BN. The role of diet behaviors in achieving improved glycemic control in intensively treated patients in the Diabetes Control and Complications Trial. *Diabetes Care*. 1993;16(11):1453-1458.
- Maetzel A, Ruof J, Covington M, Wolf A. Economic evaluation of orlistat in overweight and obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(7):501-512.
- Chiasson JL, Brindisi MC, Rabasa-Lhoret R. The prevention of type 2 diabetes: what is the evidence? *Minerva Endocrinol*. 2005;30(3):179-191.
- Saunders KH, Igel LJ, Aronne LJ. An Update on Naltrexone/Bupropion Extended-Release in the Treatment of Obesity. *Expert Opin Pharmacother*. 2016.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K, et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016;375(4):311-322.
- Wohl P, Krusínová E, Kratochvílová S, et al. Inzulínová rezistence u diabetiků – metabolická inflexibilita. *DMEV*. 2005;8(4):174-178.
- Lean ME, Leslie WS, Barnes AC, et al. Primary care-led weight management for remission of type 2 diabetes (DIRECT): an open-label, cluster-randomised trial. *Lancet*. 2018;391(10120):541-551.
- Haluzík Mea. Praktická léčba diabetu. 1. vydání ed. Praha: Mladá fronta; 2009.
- Ali S, Fonseca V. Overview of metformin: special focus on metformin extended release. *Expert Opin Pharmacother*. 2012;13(12):1797-1805.
- Singla RK, Singh R, Dubey AK. Important Aspects of Post-Prandial Antidiabetic Drug, Acarbose. *Curr Top Med Chem*. 2016;16(23):2625-2633.
- Edridge CL, Dunkley AJ, Bodicoat DH, et al. Prevalence and Incidence of Hypoglycaemia in 532,542 People with Type 2 Diabetes on Oral Therapies and Insulin: A Systematic Review and Meta-Analysis of Population Based Studies. *PLoS One*. 2015;10(6):e0126427.
- Blaschke F, Spanheimer R, Khan M, et al. Vascular effects of TZDs: New implications. *Vascul Pharmacol*. 2006.
- Young LH, Viscoli CM, Curtis JP, et al. Cardiac Outcomes After Ischemic Stroke or TIA: Effects of Pioglitazone in Patients with Insulin Resistance Without Diabetes. *Circulation*. 2017.
- Kernan WN, Viscoli CM, Furie KL, et al. Pioglitazone after Ischemic Stroke or Transient Ischemic Attack. *N Engl J Med*. 2016;374(14):1321-1331.
- Aas AM, Ohrvik J, Malmberg K, et al. Insulin-induced weight gain and cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. A report from the DIGAMI 2 study. *Diabetes Obes Metab*. 2009;11(4):323-329.
- Scheen AJ. Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treating type 2 diabetes. *Expert Opin Drug Saf*. 2015;14(4):505-524.
- Potts JE, Gray LJ, Brady EM, et al. The Effect of Glucagon-Like Peptide 1 Receptor Agonists on Weight Loss in Type 2 Diabetes: A Systematic Review and Mixed Treatment Comparison Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(6):e0126769.
- Aaboe K, Krarup T, Madsbad S, et al. GLP-1: physiological effects and potential therapeutic applications. *Diabetes Obes Metab*. 2008;10(11):994-1003.
- Haluzík M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. Praha: Mladá fronta; 2010.
- Htike ZZ, Zaccardi F, Papamargaritis D, et al. Efficacy and safety of glucagon-like peptide-1 receptor agonists in type 2 diabetes: A systematic review and mixed-treatment comparison analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2017;19(4):524-536.
- Aroda VR, Rosenstock J, Terauchi Y, et al. PIONEER 1: Randomized Clinical Trial of the Efficacy and Safety of Oral Semaglutide Monotherapy in Comparison With Placebo in Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2019;42(9):1724-1732.
- Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes-a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab*. 2012;14(8):762-767.
- Madsbad S, Kielgast U, Asmar M, et al. An overview of once-weekly glucagon-like peptide-1 receptor agonists--available efficacy and safety data and perspectives for the future. *Diabetes Obes Metab*. 2011;13(5):394-407.
- Lingvay I, Desouza CV, Lalic KS, et al. A 26-Week Randomized Controlled Trial of Semaglutide Once Daily Versus Liraglutide and Placebo in Patients With Type 2 Diabetes Suboptimally Controlled on Diet and Exercise With or Without Metformin. *Diabetes Care*. 2018;41(9):1926-1937.
- Pfeffer MA, Claggett B, Diaz R, et al. Lixisenatide in Patients with Type 2 Diabetes and Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med*. 2015;373(23):2247-2257.
- Abdul-Ghani MA, DeFronzo RA. Inhibition of renal glucose reabsorption: a novel strategy for achieving glucose control in type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract*. 2008;14(6):782-790.
- Anderson SL, Marrs JC. Dapagliflozin for the treatment of type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2012;46(4):590-598.
- Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
- Dixon JB, le Roux CW, Rubino F, et al. Bariatric surgery for type 2 diabetes. *Lancet*. 2012;379(9833):2300-2311.
- Rubino F, Nathan DM, Eckel RH, et al. Metabolic Surgery in the Treatment Algorithm for Type 2 Diabetes: a Joint Statement by International Diabetes Organizations. *Obes Surg*. 2017;27(1):2-21.
- Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med*. 2017;376(7):641-651.
- Gys B, Plaeke P, Lamme B, et al. Endoscopic Gastric Plication for Morbid Obesity: a Systematic Review and Meta-analysis of Published Data over Time. *Obes Surg*. 2019;29(9):3021-3029.
- Fried Mea. Bariatriká a metabolická chirurgie. 1. vydání ed. Praha: Mladá fronta; 2011.
- Bailey CJ. Tirzepatide: a new low for bodyweight and blood glucose. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2021;9(10):646-648.