

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 lisenatid (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 lisenatidem. 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 srovnávaní 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 anti-diabetik, 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

Nejúčinnější 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 prošívacího 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