

ObezitaEDUC 2015

Projekt Obezitologickej sekcie Slovenskej diabetologickej spoločnosti a časopisu Via Practica

Hlavný odborný garant a koordinátor projektu:

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

predsedníčka Obezitologickej sekcie SDS



Farmakoterapia zameraná na redukciu hmotnosti u obéznych nediabetikov a diabetikov 2. typu

MUDr. Ľubomíra Fábryová, PhD.

MetabolKLINIK, s. r. o., Ambulancia diabetológie, porúch látkovej premeny a výživy, Špecializovaná lipidologická ambulancia, MED PED centrum, Bratislava

Prvou líniou v liečbe obezity je kombinácia nízkokalorickej diéty, zvýšenej pohybovej aktivity a behaviorálnej terapie. Pokiaľ tieto možnosti zlyhávajú, do úvahy prichádza účinná a bezpečná farmakoterapia. Situácia na trhu antiobezitík sa v relatívne krátkom čase zmení, do klinickej praxe vstupuje kombinačná antiobezitická liečba. V súčasnosti máme v Európe na dlhodobú chronickú liečbu obezity schválené tri lieky. Okrem orlistatu EMA schválila kombináciu naltrexon SR/bupropion SR a liraglutid v dávke 3,0 mg. Špecifikom manažmentu obéznych diabetikov je výber hmotnostne neutrálnej alebo hmotnosť redukovúcej antidiabetickej liečby (orálne antidiabetiká, inzulíny), ale aj hmotnostne neutrálnej liečby súvisiacej s pridruženými ochoreniami (Cit 20, Tab.3).

Kľúčové slová: orlistat, naltrexon SR/bupropion SR, liraglutid 3,0 mg, metformín, inhibítory DPP-4, GLP-1 RA, inhibítory SGLT2.

Weight loss pharmacotherapy of obese non-diabetic and type 2 diabetic patients

The first line in the treatment of obesity is a combination of a low calorie diet, increased physical activity and behavioural therapy. Unless these options fail, should be considered an effective and safe pharmacotherapy. The market situation in anti-obesity treatment will change in a relatively short time; the combination anti-obesity therapy is entering into clinical practice. Currently in Europe we have three drugs approved for long-term chronic treatment of obesity. In addition to the orlistat EMA approved a combination of naltrexon SR/bupropion SR and liraglutide 3,0 mg. A specific feature management of obese diabetic patients is the selection of weight neutral or weight-reducing anti-diabetic treatment (oral anti-diabetics, insulin), but also weight neutral treatment associated with co-morbidities (Ref 20, Tab 3).

Key words: orlistat, naltrexon SR/bupropion SR, liraglutide 3,0 mg, metformin, inhibitors DPP-4, GLP-1 RA, inhibitors SGLT2.

Via pract., 2015, 12(6): 230–233

Úvod

Podľa údajov z roku 2012 sa v pásme nadhmotnosti a obezity nachádza 61,8 % slovenskej dospeléj populácie. BMI (body mass index) v pásme obezity > 30 kg/m² má 23,4 %. Z toho BMI 30 – 35 má 18,32 % dospeléj populácie (prevaha mužov), BMI 35 – 40 kg/m² má asi 4 % dospeléj slovenskej populácie (prevaha žien) a v pásme morbidnej obezity (BMI > 40 kg/m²) je viac ako 1 % dospeléj populácie (taktiež s prevahou žien) (1).

Ku koncu roku 2012 bolo podľa Národného centra zdravotníckych informácií (NCZI) registro-

vaných v SR 342 124 diabetikov (7 % slovenskej populácie), z toho viac ako 300 tisíc (90 %) je diabetikov 2. typu. Pri pohľade z opačnej strany zistíme (a je to výsledok nielen epidemiologických, klinických a intervenčných štúdií, ale najmä bežnej klinickej skúsenosti), že takmer 90 % diabetikov 2. typu trpí nadhmotnosťou alebo obezitou (2).

Podľa v súčasnosti platných európskych odporúčaní na liečbu obezity (EASO – European Association for Study of Obesity) prvou líniou v liečbe obezity je kombinácia nízkokalorickej diéty, zvýšenej pohybovej aktivity a behavio-

rálnej terapie (u obéznych diabetikov je táto kombinácia konštantnou a neoddeliteľnou súčasťou dlhodobej liečby). Tieto opatrenia v bežnej populácii vedú v priebehu 3 – 12 mesiacov priemerne k 8 % poklesu iniciálnej hmotnosti. Motivácia rizikových osôb na dodržiavanie dlhodobých, celoživotných diétnych a režimových opatrení je veľmi náročná a často zlyháva. A práve tu nachádza svoje miesto „ďalšia línia“ – bezpečná medikamentózna liečba – zameraná nielen na redukciu a udržanie hmotnosti, ale aj ovplyvnenie kardiometabolického rizikového profilu, ovplyvnenie KV morbidity a mortality.

V súčasnosti si v indikovaných prípadoch svoje miesto nachádza aj bariatrická (metabolická) chirurgia (3).

Manažment obéznych diabetikov 2. typu (diabesity) má svoje ďalšie špecifiká. Diabetici pri rovnakom režime (nefarmakologický alebo farmakologický, respektíve kombinácia oboch) zredukujú menej hmotnosti v porovnaní s nediabetikmi a taktiež priberajú na hmotnosti rýchlejšie ako nediabetici. Špecifikom manažmentu obéznych diabetikov je výber hmotnostne neutrálnej alebo hmotnosť redukujúcej anti-diabetickej liečby (orálne antidiabetiká, inzulíny), ale aj hmotnostne neutrálnej liečby súvisiacej s pridruženými ochoreniami (4).

Farmakoterapia obezity

Farmakoterapia obezity je indikovaná u pacientov s BMI ≥ 30 alebo u pacientov s BMI 27,0 – 29,9 so súčasným výskytom komorbidít, ktoré nie sú kontraindikáciou podávania príslušného medikamentu po zlyhaní základnej diétnej, režimovej a behaviorálnej liečby, s cieľom zvýšiť compliance pacienta a udržať dosiahnutý pokles hmotnosti (3, 5, 6).

Možnosti účinnej farmakoterapie obezity ostávajú v súčasnosti obmedzené. Nie všetci lekári zdieľajú pozitívny pohľad na farmakoterapiu obezity, čo je aj pochopiteľné. V nedávnej minulosti sme zažili niekoľko antiobezitík, ktoré boli stiahnuté z trhu: fenfluramín, dexfenfluramín (výskyt valvulopatií), rimonabant (nárast počtu suicidií, úzkostí a depresí), sibutramín (zvýšenie krvného tlaku a nárast kardiovaskulárneho rizika). Tieto udalosti prispeli k negatívnemu dojmu v súvislosti s antiobezitickou liečbou. Pravdou je však aj to, že mnohí lekári nemali dostatočný tréning a skúsenosti s chronickou medikamentóznou liečbou obezity.

Na chronickú liečbu obezity máme k dispozícii iba jedno antiobezitikum – orlistat. U nás je dostupný v dávke 60 mg ako voľnopredajný liek. Orlistat pôsobí ako periférny inhibítor pankreatickej lipázy a zabraňuje vstrebávaniu tukov v čreve. Vedľajším efektom môžu byť: steatorea, gastrointestinálny diskomfort, ako aj znížené vstrebávanie vitamínov rozpustných v tukoch. Steatorea a gastrointestinálny diskomfort sa však vyskytuje najmä u pacientov, ktorí nie sú schopní zredukovať denný príjem tukov. Pri používaní warfarínu je potrebné monitorovať koaguláciu aj pre zníženú absorpciu vitamínu K. Účinnosť a bezpečnosť orlistatu (v dávkach 3 x 120 mg) bola dokázaná v dlhodobých niekoľkoročných klinických štúdiách. V jednoročnej štúdií s orlistatom došlo ku poklesu hmotnosti o 4,4 kg (-10,6

Tabuľka 1. Antiobezitická schválené na chronický manažment obezity

Účinná látka/názov lieku USA/EÚ	Mechanizmus účinku	Schválený	
		USA (FDA)	EÚ (EMA)
orlistat/Xenical/Alli	inhibítor pankreatickej lipázy	1997	1997
lorcaserin/Belviq	selektívny agonista 5-HT _{2c} serotonínových receptorov	2012	
phentermín/topiramát ER/Qsymia/Qnexa	sympatikomimetikum/agonista GABA	2012	
naltrexon SR/bupropion SR/Contrave/Mysimba	antagonista opioidných receptorov/inhibítor spätného vychytávania dopamínu/noradrenalinu	2014	2014
liraglutid 3,0 mg/Saxenda/Saxenda	agonista GLP-1 receptora	2014	2015

Tabuľka 2. Tolerabilita antiobezitík

orlistat	lorcaserin	phentermín/topiramát ER	naltrexon SR/bupropion SR	liraglutid 3,0 mg
steatorea	bolesti hlavy únava závraty	parestézie únava sucho v ústach skreslenie chuti	nauzea zvracanie bolesti hlavy únava nespavosť	nauzea zvracanie obstipácia hnačky dyspepsia abdominálne ťažkosti

kg u pacientov liečených orlistatom verus -6,2 kg v skupine pacientov užívajúcich placebo). Dnes máme k dispozícii údaje s udržaním akceptovateľného poklesu hmotnosti o 2,8 kg (-5,8 kg verus -3,0 kg) aj po 4 rokoch liečby orlistatom oproti placebo (7, 8).

V súčasnosti sa najmä v USA používajú na krátkodobú liečbu obezity lieky zaradované medzi sympatikomimetiká (phentermín, dietylpropión, phendimetrazín, benzfetamín). Phentermín je najčastejšie predpisovaným antiobezitikom na krátkodobú liečbu obezity (3 mesiace) v USA, lebo je účinný a lacný. Na Slovensku bol v minulosti k dispozícii ako Adipex (nie je oficiálne dostupný v Európskej únii – EÚ).

Situácia na trhu antiobezitík sa v relatívne krátkom čase zmení. V súčasnosti je v USA na dlhodobú chronickú liečbu obezity schválených FDA (Food and Drug Administration) päť liekov: orlistat (1997), lorcaserin, phentermín/topiramát ER (2012), naltrexon SR/bupropión SR (2014) a liraglutid 3,0 mg (2014). V EÚ máme momentálne schválené 3 lieky na chronickú liečbu obezity: spomínaný orlistat (1997), kombináciu naltrexon SR/bupropion SR (2014) a liraglutid 3,0 mg (2015) (tabuľka 1).

Vidíme, že do klinickej praxe vstupuje aj kombinačná antiobezitická liečba (phentermín/topiramát ER a naltrexon SR/bupropión SR), ktorá podobne ako kombinačná liečba v manažmente iných chronických ochorení (artériová hypertenzia, diabetes mellitus, dyslipidémie, nádorové ochorenia) má svoje opodstatnenie. Kombinačná antiobezitická liečba vedie cestou aditívnych a synergistických efektov rôznych

liekov ku zvýšeniu účinnosti antiobezitickej liečby. Výhodou je prekonávanie prirodzených kompenzačných mechanizmov v energetickej homeostáze (prevencia alebo oddialenie „plateau“ počas redukcie hmotnosti). Používanie nižších dávok účinnej látky vedie k redukcii výskytu nežiaducich udalostí, čo zlepšuje tolerabilitu liečby a následne compliance pacienta.

Kombinácia naltrexon SR/bupropión SR (v Európe Mysimba) je antiobezitikum s centrálnym mechanizmom účinku. Synergizmus naltrexonu SR (antagonista opioidných receptorov) a bupropiónu SR (inhibítor spätného vychytávania dopamínu/noradrenalinu) v dopamínových oblastiach mozgu vedie k redukcii príjmu potravy. Zatiaľ čo bupropión SR vedie k miernemu poklesu hmotnosti, naltrexon SR pridaný k bupropiónu zvyšuje pokles hmotnosti. V jednoročných sledovaniach táto kombinácia viedla k 4,8 % poklesu hmotnosti a redukcii obvodu pásu. K dispozícii máme výsledky COR (Contrave Obesity Research) programu, do 3. fázy klinického skúšania COR-I, COR-II a COR-Diabetes bolo zaradených 4 500 pacientov. Kombinácia naltrexon SR/bupropión SR viedla v týchto štúdiách, okrem poklesu hmotnosti a obvodu pásu, k zlepšeniu kardiometabolických rizikových faktorov (priaznivé ovplyvnenie lipidového spektra, pokles glykémie a inzulínémie nalačno, pokles systolického aj diastolického krvného tlaku) (9 – 13).

Ďalším medikamentom schváleným na chronickú liečbu obezity je liraglutid 3,0 mg – agonista GLP-1 (glucagon-like peptide-1) receptora (Saxenda). Indikáciou je chronický ma-

Tabuľka 3. Vplyv antidiabetickej liečby na hmotnosť

očakávaná zmena hmotnosti	
nárast hmotnosti	
deriváty sulfonylurey	+ 1,0 až + 5,0 kg
tiazolidíndióny (pioglitazón)	+ 3,0 kg
bazálny inzulín glargin detemir	+ 4,0 kg hmotnostne neutrálny alebo nárast hmotnosti od + 0 až 1,5 kg
hmotnostne neutrálne	
inhibítory α -glukozidázy	hmotnostne neutrálne
inhibítory DPP-4 (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, alogliptín, linagliptín)	hmotnostne neutrálne (linagliptín -1,7 kg)
pokles hmotnosti	
metformín	hmotnostne neutrálny alebo pokles hmotnosti od 0 do -1,5 kg
GLP-1 RA (exenatid, liraglutid, lixisenatid)	pokles hmotnosti od -1,0 do -3,0 kg
inhibítory SGLT-2 (kanagliflozín, dapagliflozín, empagliflozín)	pokles hmotnosti od -2,5 do -5,0 kg

nažment hmotnosti u osôb s BMI ≥ 30 kg/m² alebo BMI ≥ 27 kg/m² pri prítomnosti najmenej jednej komorbidity. Liraglutid bol doposiaľ schválený v nižších dávkach (do 1,8 mg) na liečbu obéznych diabetikov 2. typu. Jednoročné používanie liraglutidu 3,0 mg viedlo k poklesu hmotnosti o 5,8 kg s ďalším poklesom hmotnosti po dvoch rokoch sledovania. Výsledky 3. fázy klinického skúšania (the SCALE™ Maintenance randomized study) priniesli údaje o efekte liraglutidu 3,0 mg na ostatné kardiometabolické rizikové faktory, ako aj na schopnosť oddialiť vznik prediabetu (hyperglykémia nalačno, porucha tolerancie glukózy) a oddialiť prechod do DM 2. typu u pacientov s metabolickým syndrómom. Podávanie liraglutidu viedlo k zlepšeniu závažnosti obštrukčného syndrómu spánkového apnoe, zlepšeniu dĺžky a kvality spánku (14, 15).

Veľmi dôležitou otázkou súvisiacou s týmito novými liekmi na chronickú dlhodobú liečbu obezity je ich reálna bezpečnosť a účinnosť. Najčastejšie sa vyskytujúce nežiaduce udalosti v súvislosti s medikamentmi využívanými na chronickú liečbu obezity sú uvedené v tabuľke 2.

Uvidíme, ako rýchlo (a či vôbec) sa tieto antiobezitická dostanú do nášho každodenného života.

Farmakologický manažment obézneho diabetika 2. typu

Vzhľadom na úzke prepojenie obezity a diabetes mellitus 2. typu (diabesity) by sme mali v klinickej praxi od iniciálneho štádia (ale prakticky počas celej liečby obézneho diabetika 2. typu) podporovať redukciu hmotnosti zlep-

šením životného štýlu (diétne a režimové opatrenia), využitím dostupnej medikamentózne liečby nadhmotnosti a obezity „antiobezitikami“. V liečbe DM by sme mali používať orálne antiobezitická, ktoré neovplyvňujú hmotnosť (inhibítory dipeptidylpeptidázy-4 – DPP-4), respektíve vedú k poklesu hmotnosti (metformín, agonisty receptora glukagónu podobného peptidu 1 – GLP-1 RA, inhibítory sodíkovo-glukózového kontransportéra 2 – SGLT2 – glukuretiká), v prípade inzulínoterapie využívať inzulíny (analógy), ktoré zvyšujú hmotnosť v čo najnižšej možnej miere (tabuľka 3) (4).

Metformín je liekom prvej voľby u všetkých diabetikov 2. typu. Metformín je hmotnostne neutrálny, prípadne vedie k poklesu hmotnosti. Vo viacerých štúdiách bol dokázaný pokles hmotnosti o 0,6 – 2,9 kg u pacientov na monoterapii metformínom, pričom najväčší pokles hmotnosti sa dosahoval v priebehu prvého roka liečby. Priaznivý efekt metformínu na hmotnosť vyplýva z redukcie hyperinzulinémie, zníženia frekvencie jedál (súvislosť s takmer žiadnym výskytom hypoglykémii pri monoterapii metformínom), zníženia apetítu vo vzťahu s jeho gastrointestinálnymi účinkami alebo s efektom na centrá hladu a sýtosti v hypotalame. Podľa publikovaných metanalýz v kombinačnej liečbe metformín znižuje nárast hmotnosti spojený s liečbou inými orálnymi antidiabetikami (deriváty sulfonylurey – SU, tiazolidíndióny) alebo inzulínom. Pridanie GLP-1 RA (respektíve SGLT-2) k metformínu viedlo ku signifikantnému poklesu hmotnosti, zatiaľ čo inhibítory DPP-4 boli hmotnostne neutrálne. Efekt na redukciu hmotnosti

bol demonštrovaný aj u pacientov, u ktorých boli GLP-1 RA pridávané ako tretoliniová liečba ku kombinácii metformín-sulfonylurea alebo metformín-tiazolidíndióny (4, 16).

GLP-1 RA – sú parenterálne (subkutánne) podávané antidiabetiká, zlepšujúce dlhodobu ako metabolickú kompenzáciu, tak aj hmotnosť u diabetikov 2. typu. V súčasnosti máme k dispozícii exenatid (aj exenatid s postupným uvoľňovaním – EQW), liraglutid a lixisenatid. GLP-1 RA okrem efektu na glykemickú kompenzáciu pôsobia aj centrálnie (stimuláciou nervových plexov v tráviacom trakte), čím znižujú čiastočne chuť do jedla s následnou redukciami hmotnosti (17).

V 6-mesačných klinických štúdiách podávanie exenatidu v kombinácii s metformínom a/alebo SU viedlo ku poklesu hmotnosti od 0,9 kg (pokiaľ bol exenatid pridaný ku kombinácii metformín/SU) do 2,5 kg (pri pridaní ku samotnému metformínu). V rámci otvoreného predĺženého štúdie trojročná liečba exenatidom v kombinácii s metformínom a/alebo SU viedla k progresívnemu zníženiu telesnej hmotnosti (priemerný pokles o 5,3 kg). Exenatid s postupným uvoľňovaním viedol v rámci klinického skúšania DURATION (Diabetes Therapy Utilization: Researching Changes in A1C, Weight, and Other Factors Through Intervention With Exenatide Once Weekly) 1 – 6 k výraznejšiemu zníženiu hmotnosti v porovnaní so sitagliptínom; priemerné zvýšenie telesnej hmotnosti bolo pozorované pri pioglitazóne a inzulíne glarginu titrovanom k cieľovým hodnotám.

Liraglutid sa u diabetikov 2. typu (ako antidiabetikum) podáva v dávkach od 0,6 do 1,8 mg. Práve klinické štúdie programu LEAD (Liraglutide Effect and Action in Diabetes), ktoré dokumentovali pokles hmotnosti, upozornili na možnosť využitia liraglutidu aj ako antiobezitika (v dávke 3,0 mg denne s. c.). V súčasnosti máme už aj množstvo vlastných klinických skúseností u obéznych diabetikov 2. typu. Po 6 mesiacoch liečby liraglutidom s maximálne tolerovanými dávkami metformínu sme zaznamenali štatisticky významný rozdiel v poklese hmotnosti (-3,9 kg), BMI (-1,6 kg/m²), ako aj obvodu pásu (-3,2 cm) (18).

Uvoľnenie lixisenatidu do klinickej praxe bolo založené na pozitívnych výsledkoch programu klinických štúdií v 3. fáze klinického skúšania (GETGOAL), v ktorých okrem zlepšenia glykemickej kompenzácie došlo k poklesu alebo obmedzeniu predpokladaného nárastu hmotnosti u osôb liečených napríklad kombináciou s derivátmi SU alebo v kombinácii s inzulínom, bez rizika hypoglykémii (17).

Ďalšia skupina perorálnych antidiabetík, **inhibítory DPP-4** (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, alogliptín), má všeobecne neutrálny vplyv na hmotnosť. Klinické štúdie s linagliptínom poukazujú na pokles hmotnosti -1,7 kg (19).

Obidve skupiny liekov (GLP-1 RA, inhibítory DPP-4) sú veľmi sľubné v medikamentóznej liečbe diabetikov 2. typu s nadhmotnosťou alebo obezitou (17, 19).

Novou skupinou liekov s veľmi priaznivým efektom na hmotnosť u diabetikov 2. typu sú **inhibítory SGLT2** (kanagliflozín, dapagliflozín, ertugliflozín). Vedú k zníženiu reabsorpcie glukózy v proximálnom tubule obličiek s následnou zvýšenou glykozúriou. Strata 50 – 85 g glukózy/deň (glykozúria) predstavuje 200 – 340 kcal/deň, čo je približne jedna desatina denného energetického príjmu pre väčšinu ľudí. Ak sa táto strata energetického príjmu nedoplní, vedie k poklesu hmotnosti približne o 1 kg/za mesiac. Subštúdie s inhibítormi SGLT2 zamerané na analýzu zloženia tela (pomocou CT, MRI, DXA) potvrdili, že redukcia hmotnosti je spôsobená prevažne zmenšením viscerálneho a subkutánneho tukového tkaniva. Všetky menované gliflozíny v klinických štúdiách významne znižovali hmotnosť, pričom najlepšia redukcia sa dosiahla, pokiaľ boli použité v monoterapii alebo v kombinácii s metformínom. Ak sa použili v kombinácii s derivátmi SU alebo inzulínom, bol pokles hmotnosti menej výrazný. Efekt poklesu hmotnosti bol pozitívny aj z dlhodobého hľadiska (4, 20).

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

V rámci klinického programu CANTATA (CANagliflozin Treatment And Trial Analysis) bola testovaná účinnosť a bezpečnosť kanagliflozínu v monoterapii, v kombinácii s metformínom, v kombinácii s metformínom a SU, metformínom a pioglitazónom a inzulínom. Kanagliflozín v dávkach 100 a 300 mg denne bol účinnejší

v znižovaní hmotnosti v porovnaní s glimepiridom (-3,7 kg, -4,0 kg verzus +0,7 kg).

Aj ďalší z radu SGLT2 inhibítorov empagliflozín dokázal v klinických štúdiách významne ovplyvniť nielen glykemicкую kompenzáciu, ale aj pokles telesnej hmotnosti (v monoterapii, v kombinovanej liečbe s inzulínom či metformínom). Empagliflozín v monoterapii po 90 týždňoch viedol ku poklesu telesnej hmotnosti o 2,2 – 4 kg, metformín o 1,3 kg, sitagliptín o 0,4 kg. Ak sa empagliflozín (10 mg, 25 mg/deň) pridal k bazálnemu inzulínu, po 78 týždňoch viedol k poklesu telesnej hmotnosti oproti placebo (10 mg: -2,2 kg, 25 mg: -2,0 kg, placebo: +0,7 kg) (4, 20).

Záver

Globezita a diabezita sú reálnymi problémami našej klinickej praxe. Redukcia hmotnosti vedie v oboch prípadoch k výraznému zlepšeniu kardiometabolických rizikových faktorov. Súčasné odporúčania na liečbu obezity pacientov, ako aj obezity diabetikov, volajú po personalizovanej medicíne. Jej súčasťou má byť jednoznačne liečba zameraná predovšetkým na redukciu hmotnosti ako u nediabetikov, tak aj u diabetikov.

Literatúra

1. Avdičová M, Francisciová K, Ďateľová M, et al. *Monitorovanie rizikových faktorov chronických chorôb v SR*. Regionálny úrad verejného zdravotníctva so sídlom v Banskej Bystrici za podpory Svetovej zdravotníckej organizácie – regionálnej úradovne v Kodani. 2012.
2. Národné centrum zdravotníckych informácií [online]. *Štatistická ročenka 2012*. Available from: <http://www.nczi.sk>.
3. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al. Obesity Management Task Force Európskej obezitologickej spoločnosti (European Association for the Study of Obesity) Liečba obezity u dospelých: Európske odporúčania pre klinickú prax. *Diabetes a obezita*. 2009;17:10–20.
4. Fábryová L. Farmakologická liečba obezity a diabetika 2. typu. In: Krahulec B, Fábryová L, Holéczy P, Klimeš I, eds. *Klinická obezitológia*. Brno: Facta Medica; 2013: 191–200.
5. Fábryová L. Farmakologická liečba obezity. In: Krahulec B, Fábryová L, Holéczy P, Klimeš I, eds. *Klinická obezitológia*. Brno: Facta Medica; 2013: 132–144.
6. Yanovski SZ, Yanovski JA. Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA*. 2014;311:74–86.
7. McClendon K, Rich DM, Uwaifo GI. Orlistat: current status in clinical therapeutics. *Expert Opin Drug Saf*. 2009;8(6):724–744.

8. Sjöström L. Analysis of the XENDOS study (Xenical in the prevention of diabetes in obese subjects). *Endocrine Practice*. 2006;12(Suppl 1):31–33.

9. Greenway FL, Fujioka K, Plodkowski RA, et al. Effect of naltrexone plus bupropion on weight loss in overweight and obese adults (COR-I): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet*. 2010;376:595–605.

10. Apovian CM, Aronell L, Rubino D, et al. COR-II Study Group. A randomized, phase 3 trial of naltrexone SR/bupropion SR on weight and obesity-related risk factors (COR-II). *Obesity (Silver Spring)*. 2013;21:935–943.

11. Hollande P, Gupta AK, Plodkowski R, et al. COR-Diabetes Study Group. Effects of naltrexone/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:4022–4029.

12. Ornellas T, Chavez B. Naltrexone SR/Bupropion SR (Contrave) A New Approach to Weight Loss in Obese Adults. *Drug Forecast*. 2011;36(5):255–262.

13. Wadden TA, Foreyt JP, Foster GD, et al. Weight loss with naltrexone SR/bupropion SR combination therapy as an adjunct to behavior modification: The COR-BMOD Trial. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(1):110–120.

14. Vilsbøll T, Christensen M, Junker AE, et al. Effects of glucagon-like peptide-1 receptor agonists on weight loss: Systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2012;344–355.

15. Wadden T, Hollander P, Klein S, et al. on behalf of the NN8022-1923 Investigators. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie diet-induced weight loss: the SCALE: Maintenance randomized study. *International Journal of Obesity*. 2013. doi:10.1038/ijo.2013.120.

16. Liu SC, Tu YK, Chien MN, et al. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2012;14:810–820.

17. Lorenz M, Evers A, Wagner M, et al. Recent progress and future options in the development of GLP-1 receptor agonists for the treatment of diabetes. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*. 2013;23:4011–4018.

18. Fábryová L. Efekt liraglutidu na metabolickú kompenzáciu obezity diabetikov 2. typu v klinickej praxi. *Interná med*. 2012;12(7–8):296–303.

19. Schroner Z, Uličiansky V. *Liečba diabetes mellitus 2. typu založená na účinku inkretínov*. Košice: 2011: 111.

20. Schroner Z, Uličiansky V. *Inhibítory SGLT2 – nová cesta v liečbe diabetes mellitus 2. typu*. Košice: 2015: 65.

MUDr. Lubomíra Fábryová, PhD.

MetabolKLINIK, s. r. o.

Ambulancia pre diabetológiu, poruchy

látkovej premeny a výživy

Špecializovaná lipidologická

ambulancia

MED PED centrum

Cukrová 3, 811 08 Bratislava

lfabryova@metabolklinik.sk

