

Otyłość a cukrzyca – problemy terapeutyczne

Obesity and diabetes mellitus – therapeutic problems

Ida Kinalska

Klinika Endokrynologii, Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Przegląd Kardiometaboliczny 2008; 3, 4: 296–301

Słowa kluczowe: cukrzyca, otyłość, insulina, eksenatyd.

Key words: diabetes mellitus, obesity, insulin, exenatide.

Streszczenie

W niniejszym artykule przedstawiono problem narastającej otyłości i zachorowań na cukrzycę typu 2 w końcu XX i na początku XXI w. Omówiono przyczyny otyłości, wpływ czynników genetycznych i środowiskowych. Podkreślono rolę centralnej otyłości w rozwoju cukrzycy i choroby niedokrwiennej serca oraz zanalizowano skuteczność obecnie obowiązującej terapii.

Abstract

We evaluate the global epidemic of obesity and type 2 diabetes mellitus in the 20th and the early 21st century. We take into consideration the genetic and environmental factors and their role in the development of obesity. We underline the role of central obesity in the pathogenesis of type 2 diabetes and coronary heart disease and take into consideration the current model of therapy.

Definicja i klasyfikacja otyłości

Nadwaga i otyłość są powszechnie rozpoznawane na podstawie wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index* – BMI). Omawiany wskaźnik koreluje z całkowitą zawartością tłuszczu w organizmie osób dorosłych, nie określa jednak dystrybucji tkanki tłuszczowej. Uważa się, że prawidłowy BMI nie powinien przekraczać 25 kg/m², nadwagę rozpoznaje się, gdy BMI jest zawarty między 25 a 30 kg/m², a otyłość, gdy przekracza 30 kg/m².

Z punktu widzenia klinicysty bardzo istotne jest również rozmieszczenie tkanki tłuszczowej. Na otyłość centralną zwrócono uwagę już we wczesnych latach 50. ubiegłego wieku, kiedy to Morris i wsp. opisali wzrost śmiertelności z powodu choroby niedokrwiennej serca wśród kierowców autobusów w Londynie, którzy od-

znaczali się większym obwodem talii w porównaniu z konduktorami, którzy byli bardziej ruchliwi i mieli szczuplejszą talię [1]. W 1956 r. zasugerowano, że androidalny (męski) typ otyłości jest ściśle związany z cukrzycą typu 2 oraz miażdżycą [2]. Od tego czasu pojawiła się lawina badań sugerujących, że tłuszcz brzuszny jest najbardziej wiarygodnym czynnikiem zwiastującym wystąpienie zespołu metabolicznego ze wszystkimi jego składowymi [3]. W tej sytuacji stało się jasne, że sam BMI nie wystarcza, by określić rodzaj otyłości. Wprowadzono więc wskaźnik WHR – współczynnik talia/biodro (ang. *waist to hip ratio*). Obecnie diagnostyka otyłości centralnej jest prosta, opiera się na pomiarze obwodu talii, który koreluje istotnie z odpowiednimi zakresami BMI i dlatego wykorzystuje się go do klasyfikacji otyłości i kontroli efektów odchudzania [4]. Ryzyko metabolicznych powikłań otyłości jest minimalne, gdy obwód

Adres do korespondencji:

prof. dr hab. n. med. Ida Kinalska, Klinika Endokrynologii Diabetologii i Chorób Wewnętrznych, Uniwersytet Medyczny, ul. M. Skłodowskiej-Curie 24A, 15-276 Białystok, e-mail: idakinal@op.pl

talii u kobiet wynosi <80 cm, a u mężczyzn <94 cm, wzrasta natomiast proporcjonalnie do obwodu talii.

Epidemiologia otyłości i cukrzycy typu 2

W europejskim badaniu MONICA (*Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease*) stwierdzono, że kryterium otyłości osiągnęło aż 22% kobiet i 15% mężczyzn, kryterium nadwagi spełniała natomiast ponad połowa ludności Europy [5, 6]. Opublikowane niedawno wyniki badania polskiego POL-MONICA BIS wykazały otyłość u porównywalnej dla całej Europy liczby kobiet i mężczyzn [7].

Przeprowadzone w Stanach Zjednoczonych w latach 1988–1994 badania NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) udowodniły, że problem otyłości dotyczy znacznie większej liczby mieszkańców, kryterium otyłości spełniało bowiem 25% kobiet i 20% mężczyzn, z tym, że u ok. 5,1% populacji otyłość okazała się ołbrzymia (BMI >40 kg/m²) [8]. Najnowsze badania opublikowane w 2004 r. donoszą, że w Stanach Zjednoczonych ponad 67% populacji cechuje się nadwagą, a ponad 30% otyłością [8, 9]. U osób tych oprócz otyłości często występują również inne elementy zespołu metabolicznego, takie jak nadciśnienie tętnicze, hiperlipidemia, upośledzona tolerancja węglowodanów. W związku z tym należy przyjąć, że u ponad 2/3 społeczeństwa wzrasta ryzyko przewlekłych chorób metabolicznych [9].

Najpoważniejszą konsekwencją otyłości jest cukrzyca typu 2. Liczba chorych na tę chorobę na świecie także rośnie w alarmującym tempie. Można już mówić o światowej epidemii cukrzycy, która dociera również do Polski [10].

Przyczyny rozwoju otyłości i nadwagi

Otyłość jest uwarunkowana wieloma czynnikami metabolicznymi, endokrynologicznymi, genetycznymi, środowiskowymi, a także psychologicznymi i behawioralnymi.

W piśmiennictwie zgromadzono dostateczną liczbę dowodów potwierdzających, że to właśnie czynniki środowiskowe i tzw. zachodni styl życia odgrywają najważniejszą rolę w rozwoju otyłości.

Otyłość wtórną spotyka się natomiast w niektórych chorobach endokrynologicznych, organicznych podwzgórza, w zespołach uwarunkowanych genetycznie i wymaga ona odrębnej diagnostyki i specjalistycznego leczenia.

Otyłość występuje też z powodów jatrogennych po stosowaniu leków, takich jak neuroleptyki, leki przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe, uspokajające, hormony steroidowe, leki β-adrenergiczne, a także

przeciwcukrzycowe – insulina – oraz niektóre pochodne sulfonilomocznika.

Uzasadnione są obawy, że otyłość przyczynia się do występowania wszystkich form zaburzeń przemiany węglowodanowej, a szczególnie cukrzycy typu 2, z drugiej strony – leczenie cukrzycy typu 2 sprzyja nadwadze.

Jesteśmy obecnie świadkami epidemii otyłości i cukrzycy typu 2 na świecie. Biorąc pod uwagę konsekwencje medyczne i skutki społeczne tych chorób, mamy nadzieję, że postęp wiedzy zmieni naszą dotychczasową terapię i przyczyni do wdrożenia działań prewencyjnych [9, 10].

Rola tkanki tłuszczowej w organizmie

Wiadomo, że tkanka tłuszczowa nie jest zwykłym magazynem energii, ale aktywnym uczestnikiem i modulatorem nie tylko własnego metabolizmu, a przede wszystkim [11] kluczowym czynnikiem biorącym udział w metabolizmie energetycznym ważnych dla życia narządów, takich jak mózg, mięśnie (mięsień sercowy) i wątroba [12].

Adipocyty (komórki tłuszczowe) działają przez dwa interaktywne mechanizmy:

- 1) tkanka tłuszczowa odgrywa rolę gruczołu wydzielania wewnętrznego, syntezując i uwalniając wiele endopeptydów regulujących metabolizm,
- 2) jądrowy receptor i czynnik transkrypcyjny (ang. *peroxisome proliferator activated receptor γ* – PPAR-γ), który aktywuje kaskadę molekularnych następstw, definiujących masę tkanki tłuszczowej i regulujących magazynowanie tłuszczów i węglowodanów [13–15].

Tkanka tłuszczowa jako gruczoł wydzielania wewnętrznego

Tkanka tłuszczowa odgrywa ogromną rolę w procesach metabolicznych. Wydziela wiele substancji o kluczowym znaczeniu do prawidłowego funkcjonowania odległych narządów i tkanek. Jest niezbędna w procesie pokwitania i do zachowania płodności.

Substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową pełnią różne funkcje:

- endokrynną:
- 1) leptyna, adiponektyna, angiotensynogen, rezystyna, estrogeny [16, 17],
 - 2) czynnik martwicy guzów α (ang. *tumour necrosis factor α* – TNF-α), PPAR-γ, interleukina 6 (IL-6), insulinopodobny czynnik wzrostu 1 (ang. *insulin growth factor 1* – IGF-1), białka rozkojarzające proces oksydacyjnej fosforylacji (ang. *uncoupling proteins* – UCPs);

• parakrynną:

- 1) lipaza lipoproteinowa (ang. *lipoprotein lipase* – LPL), białko stymulujące acylację ASP (ang. *acylation-stimulating protein* – ASP), adypsyna – regulują metabolizm trójglicerydów,
- 2) inhibitor tkankowego aktywatora plazminogenu 1 (ang. *plasminogen activate inhibitor 1* – PAI-1) wpływa na procesy krzepnięcia,
- 3) wolne kwasy tłuszczowe (WKT).

Fakt, że w utrzymaniu równowagi energetycznej u ludzi biorą udział liczne substancje – zaczynając od leptyny, a kończąc na działaniu cytokin i WKT – świadczy o kompleksowym powiązaniu wielu mechanizmów [14].

Kwasy tłuszczowe, prostaglandyny i ich pochodne wykazują naturalne powinowactwo do receptorów PPAR- γ , natomiast tiazolidinediony (leki) są ich syntetycznymi ligandami [12].

Insulinooporność – mechanizm i mediatory

Otyłość wisceralna łączy się z ogromną liczbą czynników ryzyka miażdżycy i choroby niedokrwiennej serca, które w sumie tworzą zespół metaboliczny, natomiast u podstawy tych wszystkich zaburzeń wydaje się leżeć insulinooporność [14]. Współwystępowanie otyłości i insulinooporności u ludzi od wielu lat jest dobrze udokumentowane.

Ostatnio wiele uwagi poświęca się endokrynej i parakrynej funkcji adipocytów. Zaburzenia metaboliczne związane z insulinoopornością nasilają w naczyniach krwionośnych proliferację, stan zapalny i promują tworzenie płytek miażdżycowych.

W rozwoju insulinooporności dużą rolę odgrywają substancje wydzielane przez tkankę tłuszczową. Do substancji tych należą: leptyna, TNF- α , IL-6, rezystyna, adiponektyna, a przede wszystkim produkty lipolizy – wolne kwasy tłuszczowe (WKT) i inne.

Obniżenie wrażliwości na insulinę można stwierdzić wiele lat przed rozpoznaniem cukrzycy typu 2. Insulinooporność wyprzedza zachorowanie na cukrzycę o ponad 10 lat. Wykazano, że jest ona najsilniejszym niezależnym czynnikiem ryzyka cukrzycy i choroby niedokrwiennej serca [15].

Rola czynników genetycznych w patogenezie otyłości

Dotychczas nie znaleziono genu odpowiedzialnego za otyłość. Zidentyfikowano rzadkie zespoły genetyczne związane fenotypowo z otyłością, jednak najczęściej przyczyną otyłości nie jest defekt pojedynczego genu, lecz mutacja dotycząca prawdopodobnie zespołu różnych genów. Do genów predysponujących do otyłości należą m.in. geny

receptora leptyny, receptora adrenergicznego β 3, białek rozpręglających, receptora insulinowego i wiele innych.

Istotną rolę w patogenezie otyłości przypisuje się ostatnio genowi PPAR- γ . Gen kodujący ten receptor jest zlokalizowany na krótkim ramieniu chromosomu 3 (3p25). Receptor PPAR- γ wydaje się odgrywać główną rolę w procesach metabolizmu lipidów i równowagi energetycznej oraz wrażliwości na insulinę.

Najczęściej predyspozycje genetyczne wykazują efekt plejotropowy i warunkują jednocześnie rozwój otyłości, insulinooporności, nadciśnienia tętniczego i cukrzycy. Końcowy efekt działania genów zależy jednak od ich współdziałania z czynnikami środowiskowymi.

Na całym świecie wzrasta liczba ludzi otyłych, stając coraz większy problem medyczny, ekonomiczny i socjologiczny. Walka z nią jest trudna, bowiem jej przyczyny nie są jasno zdefiniowane i niedostatecznie zrozumiane. Zgromadzono jednak wiele dowodów świadczących o genetycznym uwarunkowaniu nawyków żywieniowych i tendencji do spożywania większej lub mniejszej porcji energii oraz o możliwych interakcjach między czynnikami genetycznymi i środowiskowymi, które być może rzucają nowe światło na temat patogenyzy otyłości i jej powikłań metabolicznych [18, 19].

Powikłania otyłości

Uważa się, że kobiety są bardziej podatne na rozwój otyłości. Problem ten wiąże się z pokwitaniem u dziewcząt, a także z porodami i okresami karmienia. Każda kolejna ciąża przyczynia się do zwiększenia masy ciała matki o ok. 12%. Menopauza i zmiany czynności hormonalnej powodują podobną jak u mężczyzn tendencję do odkładania się tkanki tłuszczowej na brzuchu. Jest to wynikiem zmniejszenia stężenia estrogenów i zwiększenia stężenia testosteronu. W okresie menopauzy ogromną rolę odgrywają również czynniki psychospołeczne, często wiążące się z zakończeniem aktywności zawodowej. Nie bez znaczenia jest też estetyczny wygląd kobiety, która często nie akceptuje swojej sylwetki i wpada w depresję, która z kolei nasila otyłość. Mężczyźni zwykle mniej zwracają uwagę na wygląd. Brzusznym typ otyłości zwiększa jednak zagrożenie chorobą niedokrwinną serca, zwłaszcza u młodych mężczyzn.

U ludzi otyłych obserwuje się ponadto zaburzenia hormonalne, takie jak:

- nieprawidłowe wydzielanie insuliny ze wzrostem insulinooporności,
- nadczynność osi podwzgórzowo-przysadkowo-nadnerczowej,
- niedobór testosteronu u mężczyzn i jego nadmiar u kobiet,
- niedobór hormonu wzrostu.

Zgodnie z wynikami badań prowadzonych przez Światową Organizację Zdrowia (*World Health Organization* – WHO) w krajach rozwiniętych zwalczanie otyłości i jej powikłań stanowi ważny problem ogólnospołeczny. Cukrzyca i otyłość jako problem społeczny są w Polsce wciąż niedoceniane. Długotrwały charakter tych chorób i związane z nimi powikłania wymagają od chorego, jego rodziny, a także lekarzy i innych osób zajmujących się edukacją oraz instytucji ochrony zdrowia odpowiednio ukierunkowanych działań w większości regulowanych przez osobne akty prawne i wspomaganych przez osobne budżety, organizacje i programy o ogólnonarodowym charakterze, popieranym przez całe społeczeństwo.

U osób otyłych tłuszcz nadmiernie magazynuje się nie tylko w tkance podskórnej i trzewnej, gromadzi się także w wątrobie. U ok. 70% osób otyłych występuje stłuszczenie wątroby, a u 3% chorych rozwijają się objawy marskości wątroby.

Ponadto częściej występują u nich choroby stawów (zmiany zwyrodnieniowe stawów, zaburzenia statyki kręgosłupa, rwa kulszowa) i choroby naczyń żylnych. Obserwuje się także chorobę obturacyjną płuc związaną z nieprawidłowym stosunkiem wentylacji do perfuzji, hipoksemią i hiperkapnią oraz bezdech senny. Trzykrotnie częściej występują: cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, zaburzenia lipidowe i kamica wątrobowa, 2–3-krotnie częściej choroba niedokrwienna serca, dna moczanowa, 1–2 razy częściej nowotwory, zespół policystycznych jajników (ang. *polycystic ovary syndrome* – PCOS), zaburzenia płodności i wady wrodzone płodu.

Nic więc dziwnego, że otyłość skraca spodziewaną długość życia. Epidemia otyłości na świecie stała się obecnie jednym z głównych wyzwań dla organizacji zajmujących się opracowaniem i realizacją prozdrowotnych standardów życia.

Duże znaczenie ma fakt, że otyłość zwiększa podatki na ochronę zdrowia. Z tego powodu zwalczanie otyłości musi być prowadzone jako strategia populacyjna i dużego ryzyka. W leczeniu otyłości związanej z cukrzycą mamy do dyspozycji następujące metody terapeutyczne:

- postępowanie nefarmakologiczne – wysiłek fizyczny, dieta,
- farmakoterapię otyłości,
- farmakoterapię cukrzycy.

Problem w tym, że jedynie postępowanie nefarmakologiczne (modyfikacja stylu życia) jest najmniej dyskusyjnym sposobem postępowania w leczeniu cukrzycy skojarzonej z otyłością. Udowodniono korzystny wpływ tego leczenia nie tylko już rozwiniętej cukrzycy, ale też ważne znaczenie w profilaktyce cukrzycy u osób z nadwagą. Z drugiej strony wiadomo, że sama dieta i wysiłek fizyczny nie wystarczają w leczeniu cukrzycy.

Należy sięgnąć po doustne leki hipoglikemizujące, a prawie każda cukrzyca typu 2 wymaga zastosowania insulinoterapii. Wszystkie leki hipoglikemizujące, łącznie z insuliną, powodują zwiększenie masy ciała. Nadwaga i otyłość są jednymi z najczęściej występujących czynników ryzyka choroby niedokrwiennej serca. Współistnieje to również z nadciśnieniem tętniczym i hiperlipidemią aterogenną. Zmniejszenie masy ciała u pacjentów otyłych należy do podstawowych zasad profilaktyki choroby niedokrwiennej serca i cukrzycy.

Dane epidemiologiczne wskazują i przewidują, że otyłość i cukrzyca oraz wynikające z nich powikłania będą stanowić w najbliższej przyszłości główny problem zdrowotny. W działaniach profilaktycznych problemem zasadniczym jest kształtowanie zachowań prozdrowotnych, ograniczających możliwość utrzymywania dodatniego bilansu energetycznego.

Według raportu *American Heart Association* (AHA) wyróżnia się następujące grupy ryzyka otyłości:

- osoby o niższym statusie społecznym,
- osoby rasy latynoskiej i czarnej,
- kobiety ciężarne.

Otyłości, a zarazem cukrzyca sprzyjają aktualna struktura miast zmuszająca ludzi do dojeżdżania, a nie chodzenia, utrudniony dostęp do różnych form rekreacji – niedobór alejek spacerowych, tras rowerowych, basenów kąpielowych. Skuteczność programów profilaktycznych zależy od współpracy instytucji i władz lokalnych.

Raport AHA jest pierwszym tego rodzaju na świecie. Napawa to dużym optymizmem [20].

Kluczowe elementy terapii cukrzycy

Dotychczasowe wyniki terapii cukrzycy wskazują na niedoskonałość stosowanego leczenia, wynikającą z jednej strony z ciągle niezadowolającej kontroli cukrzycy, mierzonej stężeniem glukozy oraz hemoglobiny glikowanej HbA_{1c}, która jest retrospektywnym miernikiem dobowego wyrównania glikemii, czynnikiem prognostycznym występowania powikłań sercowo-naczyniowych i innych powikłań narządowych. Z drugiej strony, próby bardziej restrykcyjnego wyrównania cukrzycy powodują powikłania w postaci hipoglikemii z częstym niepożądanym zwiększeniem masy ciała [21].

Rola hormonów inkretynowych w cukrzycy

Wzrost masy ciała szczególnie niekorzystny u chorych na cukrzycę

Do naturalnie występujących w organizmie człowieka hormonów inkretynowych zalicza się glukozozależny peptyd insulinotropowy (ang. *glucose dependent insuli-*

notropic polypeptide – GIP) oraz glukagonopodobny peptyd 1 (ang. *glucagon like peptide 1* – GLP-1). Glukozozależny peptyd insulinotropowy to pierwsza zidentyfikowana inkretyna, wydzielana jest przez komórki K jelita cienkiego i pobudza komórki β trzustki do produkcji insuliny.

Glukagonopodobny peptyd 1 jest produktem genu glukagonu, wytwarzanym w komórkach endokrynych L w dystalnej części jelita krętego i okrężnicy. Wydzielanie GLP-1, podobnie jak GIP, jest stymulowane przez pokarm. Oba te hormony inkretynowe wywierają działanie przez połączenie się z receptorem wiążącym białko G. Receptor dla GLP-1 znajduje się na komórkach α i β trzustki oraz w tkankach obwodowych, ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, nerkach, sercu, płucach oraz przewodzie pokarmowym. Najważniejszym działaniem wywieranym przez GLP-1 jest stymulacja wydzielania insuliny, uzależniona ściśle od obecnego stężenia glukozy. Efekt inkretynowy GLP-1 stanowi blisko 70% odpowiedzi insulinowej na doustne podanie glukozy [2].

Glukagonopodobny peptyd 1 redukuje ponadto poziom wydzielania glukagonu, zwalnia opróżnianie żołądkowe i zmniejsza apetyt.

Wykazano, że u chorych na cukrzycę typu 2 występuje zmniejszone wydzielanie GLP-1. Wieloskładnikowe działanie, które wpływa na normalizację glikemii i postępującą redukcję masy ciała czyni GLP-1 atrakcyjnym lekiem w terapii cukrzycy typu 2. Farmakoterapia GLP-1 jest jednak ograniczona przez krótki okres połowicznego rozpadu (ok. 2 min). Glukagonopodobny peptyd 1 ulega szybkiej degradacji przy udziale enzymu dipeptydylopeptydazy IV (DPP IV) [3].

Potencjał terapeutyczny GLP-1 doprowadził do powstania grupy preparatów, określanych jako inkretynomimetyki. Eksenatyd jest pierwszym dostępnym na rynku agonistą receptora GLP-1, który wykazuje aktywność GLP-1 w zakresie regulacji gospodarki węglowodanowej i dodatkowo jest oporny na działanie dipeptydylopeptydazy IV. Został on zarejestrowany do leczenia w skojarzeniu z metforminą i/lub pochodnymi sulfonilomocznika pacjentów, u których nie uzyskano optymalnej kontroli glikemii przy zastosowaniu maksymalnych dawek doustnych leków przeciwcukrzycowych.

Wyniki badań klinicznych wykazały, że stosowanie eksenatydu u chorych na cukrzycę typu 2 powoduje obniżenie glikemii na czczo i po posiłku oraz redukcję HbA_{1c}. U większości pacjentów leczonych tym lekiem obserwowano ponadto postępujące zmniejszenie masy ciała. W trzech podwójnie zaślepionych, 30-tygodniowych badaniach klinicznych kontrolowanych *placebo*, eksenatyd dodany do dotychczasowej terapii hipoglikemizującej powodował zmniejszenie masy ciała o 1,6–2,8 kg w grupie otrzymującej ten lek w porównaniu z 0,3–0,9 kg w grupie kontrolnej [22].

Kontynuacja terapii eksenatydem w ramach otwartej, przedłużonej fazy badania powodowała redukcję masy ciała o 4–5 kg po 3 latach w stosunku do wartości wyjściowych. Zmniejszenie masy ciała odnotowało 84% pacjentów biorących udział w badaniu. Zaobserwowano zależność wprost proporcjonalną między wyjściowymi wartościami BMI a stopniem redukcji masy ciała. Przy wyjściowym BMI <30 kg/m² stwierdzono zmniejszenie masy ciała o ok. 3,9 kg w stosunku do wartości wyjściowych, natomiast przy BMI >30 kg/m² o ok. 5,8 kg. Wykazano, że redukcja masy ciała nie miała związku z wystąpieniem działań niepożądanych o charakterze nudności i wymiotów. Podkreślenia wymaga fakt, że w trakcie 3-letniej obserwacji nie wymagano od pacjentów modyfikacji stylu życia w postaci diety lub regularnego wysiłku fizycznego [23].

W porównaniu z insuliną terapia eksenatydem prowadziła do zmniejszenia masy ciała odpowiednio o ok. 2,3 kg w badaniu z glarginą i o 5,5 kg w badaniu z dwufazową mieszanką aspart 30/70. W grupie pacjentów leczonych glarginą odnotowano średni przyrost masy ciała o 1,9 kg. Stosowanie dwufazowej mieszanki aspart powodowało natomiast średni przyrost masy ciała o 2,9 kg [24].

Działanie GLP-1 i eksenatydu jest następujące:

- stymulują wydzielanie insuliny w sposób zależny od stężenia glukozy,
- zwiększają wątrobową produkcję glukozy,
- zmniejszają opróżnianie żołądka,
- zmniejszają zależne od glukozy wydzielanie glukagonu,
- zmniejszają apetyt i zwiększają uczucie sytości.

W wielu badaniach wykazano pozytywny wpływ eksenatydu u chorych na cukrzycę z towarzyszącą otyłością. Po zastosowaniu tego leku stwierdzono istotne statystycznie obniżenie HbA_{1c} i sukcesywne zmniejszanie się masy ciała. W ciągu 3 lat pacjenci schudli średnio o prawie 5,5 kg. Podsumowując, włączenie eksenatydu powodowało poprawę glikemii oraz redukowało inne czynniki ryzyka choroby niedokrwiennej serca [25].

W następnym badaniu porównano leczenie eksenatydem i insuliną długo działającą – glarginą. W obu grupach uzyskano podobne wyrównanie cukrzycy, z tym, że eksenatyd powodował istotniejsze, większe zmniejszenie masy ciała [23]. W badaniach tych jednak przy podawaniu tego leku występowały częściej objawy uboczne w postaci zaburzeń żołądkowo-jelitowych [26].

Wczesne wykrycie i właściwe leczenie cukrzycy typu 2 zmniejsza ryzyko przewlekłych powikłań. Dotychczasowe doświadczenia wskazują na niedoskonałość terapii. Największym problemem w cukrzycy typu 2 jest otyłość zwiększająca się z czasem trwania terapii. Sama otyłość jest przyczyną cukrzycy, co zostało niezbicie udowodnione, ale problem w tym, że leczenie hipogli-

kemizujące również powoduje zwiększenie masy ciała. Hormony inkretynowe, które obecnie wkraczają do praktyki codziennej, mogą stać się bardzo skutecznym narzędziem we właściwym leczeniu cukrzycy z towarzyszącą otyłością.

Piśmiennictwo

1. Morris JN. Occupation and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 1959; 104: 903-7.
2. Vague J. The degree of masculine differentiation of obesities: a factor determining predisposition to diabetes, atherosclerosis, gout, and uric calculous disease. 1956. *Obes Res* 1996; 4: 204-12.
3. Lakka HM, Lakka TA, Tuomilehto J, Salonen JT. Abdominal obesity is associated with increased risk of acute coronary events in men. *Eur Heart J* 2002; 23: 705-13.
4. Prineas RJ, Folsom AR, Kaye SA. Central adiposity and increased risk of coronary artery disease mortality in older women. *Ann Epidemiol* 1993; 3: 35-41.
5. Siedel JC. Time trends in obesity: an epidemiological prospective. *Horm Metab Res* 1997; 29: 155-8.
6. WHO MONICA project: MONICA Manual. Revised edition, Geneva. World Health Organization. Cardiovascular Disease Unit 1990.
7. Rywik S, Pająk A, Broda G i wsp. Częstość występowania nadwagi i otyłości w wybranych populacjach Polski POL-MONICA BIS projekt. *Med Metabol* 2003; 7: 8-15.
8. Lee YH, Pratley RE. The evolving role of inflammation in obesity and the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep* 2005; 5: 70-5.
9. Tatoń J. Postępowanie w cukrzycy typu 2 oparte na dowodach. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2002; 14-5.
10. Lederman SA, Akabas SR, Moore BJ. Preventing childhood obesity: A National Conference Focusing on Pregnancy, Infancy, and Early Childhood Factors. *Pediatrics* 2004; 114: 1139-45.
11. Kowalska I. Tkanka tłuszczowa jako gruczoł wydzielania wewnętrznego. W: Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności. Kinalska I (red.) WIG – Press 2005; 71-89.
12. Celi FC, Schuldiner AR. The role of peroxisome proliferator activated receptor gamma in diabetes and obesity. *Curr Diab Rep* 2003; 2: 179-85.
13. Shuldiner AR, Yang R, Gong DW. Resistin, obesity and insulin resistance – the emerging role of the adipocyte as an endocrine organ. *N Engl J Med* 2001; 345: 1345-6.
14. Boden G. Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 46: 3-10.
15. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davi G. Inflammation, insulin resistance and obesity. *Curr Artheroscler Rep* 2004; 6: 424-31.
16. Hotamisligil GS. Inflammatory pathways and insulin action. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2003; 27 Suppl 3: S53-5.
17. Malecki MT, Moczulski DK, Klupa T, et al. Homozygous combination of calpain 10 gene haplotypes associated with type 2 diabetes mellitus in a Polish population. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 695-9.
18. Krętowski A, Myśliwiec J. Rola czynników genetycznych w patogenezie otyłości. W: Patofizjologia i następstwa kliniczne insulinooporności. Kinalska I (red.) WIG – Press 2005; 1-15.
19. Dandona P, Aljada A, Bondyopadhyay A. Inflammation: the link between insulin resistance, obesity and diabetes. *Trends Immunol* 2004; 25: 4-7.
20. Kumanyika SK, Obarzanek E, Stettler N, et al. Population-based prevention of obesity: the need for comprehensive promotion of healthful eating, physical activity, and energy balance: a scientific statement from American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Interdisciplinary Committee for Prevention (formerly the expert panel on population and prevention science). *Circulation* 2008; 118: 428-64.
21. Wróbel M, Szyborska-Kajane A, Grzeszczak W, Strojek K. Miejsce eksenatydu w leczeniu chorych na cukrzycę typu 2. *Przegl Kardiodiabetol* 2007; 2: 234-40.
22. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 275-86.
23. Barnett AH, Bureger J, Johns D, et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Therap* 2007; 29: 2333-48.
24. Heine RJ, Van Gaal LF, et al. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559-69.
25. DeFronzo RA, Ratner RE, Han J, et al. Effects of exenatide on glycemic control over 30 weeks in metformin treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092-100.
26. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL, et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 treated for at last 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 275-86.