

André J. Scheen, Pierre J. Lefévre

# Leczenie chorych na cukrzyce z nadwaga

## Management of the obese diabetic patient

Otyłość jest istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju cukrzyce. Leczenie otyłego pacjenta chorego na cukrzyce stanowi prawdziwe wyzwanie dla klinicysty. Strategie działania w przypadku występowania nadwagi obejmują: 1. zachęcanie do zmniejszenia masy ciała poprzez wprowadzanie modyfikacji stylu życia (dieta z ograniczeniem kalorii oraz wysiłek fizyczny), bardzo niskokaloryczne diety, leki przeciw otyłości oraz w wybranych przypadkach leczenie chirurgiczne; 2. poprawę wyrównania cukrzyce poprzez zmniejszenie insulinooporności (modyfikacja trybu życia, leki uwrażliwiające na działanie insuliny, np. tiazolidinediony, benfluoreks), korekcja insulinopenii (leki nasilające wydzielanie insuliny/pochodne sulfonilomocznika lub egzogenna insulina) oraz opóźnienie wchłaniania węglowodanów w jelicie (akarboza, miglitol); 3. leczenie towarzyszących czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze oraz dyslipidemia w celu poprawy rokowania dotyczącego schorzeń układu sercowo-naczyniowego. Niektóre metody korygujące wyrównanie glikemii mogą niestety ograniczać redukcję masy ciała, a nawet sprzycać jej zwiększaniu oraz pogarszać profil czynników ryzyka. W przypadku otyłego pacjenta chorego na cukrzyce należy raczej wybierać leki przeciwcukrzycowe, które poprawiają działanie insuliny, a nie takie, które nasilają jej wydzielanie. Leczenie wyłącznie insuliną egzogenną rzadko bywa skuteczne, lepsze efekty można osiągnąć, stosując terapię skojarzoną. Jeżeli otyłość jest bardzo znaczna, poprawa wyrównania glikemii oraz korekcja towarzyszących czynników ryzyka może nastąpić tylko na drodze drastycz-

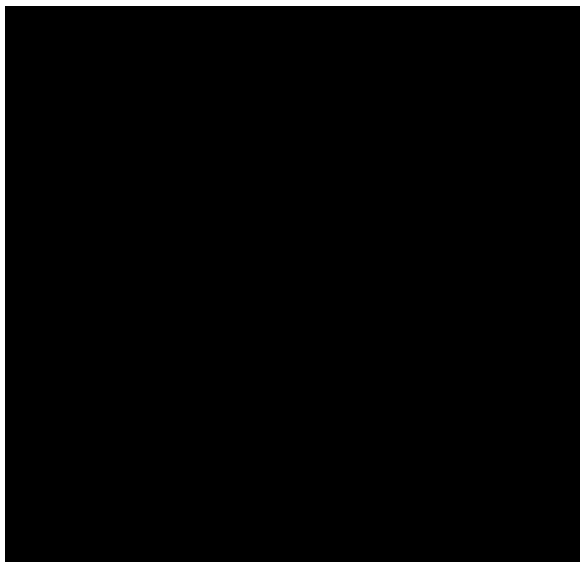
nej utraty masy ciała, co uzasadnia wprowadzenie bardziej agresywnych programów odchudzania w przypadku niektórych pacjentów. Bardzo zachęcające wyniki przynosi leczenie chirurgiczne. W podsumowaniu należy stwierdzić, że pomimo iż utrata masy ciała wydaje się podstawowym elementem skutecznej terapii, potrzebne są badania prospektywne, które pozwoliłyby określić miejsce każdej ze wspomnianych strategii postępowania w leczeniu otyłych pacjentów chorych na cukrzyce.

Większość chorych na cukrzyce typu 2 ma znaczną nadwagę i nie ma wątpliwości, że otyłość odgrywa istotną rolę w patofizjologii tej choroby [1–4]. Niekorzystny wpływ nadmiernej masy ciała na wyrównanie glikemii wiąże się ze zwiększeniem insulinooporności, zwłaszcza jeżeli występuje otyłość trzewna [5–7]. Ponadto, u tych chorych na cukrzyce, u których występuje nadwaga, stwierdza się częstsze występowanie innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze oraz zaburzenia profilu lipidowego [8]. Badania, w których oceniano diety o niskiej i o bardzo niskiej kaloryczności (VLCD, *very-low-calorie diets*) wykazały, że obniżenie masy ciała wpływa na poprawę wyrównania glikemii u osób otyłych chorych na cukrzyce [9–11] oraz zmniejsza współistniejące czynniki ryzyka [12]. Zmniejszenie masy ciała powinno stanowić istotny cel leczenia każdego chorego na cukrzyce typu 2 z nadwagą [13–16], ponieważ prowadzi to do poprawy rokowania [17]. Ponadto, leczenie chorych na cukrzyce typu 2 powinno obejmować farmakoterapię hiperglikemii oraz prowadzić do zmniejszenia czynników ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego, które często występują u cukrzyków typu 2 [13–15, 18–20].

W niniejszej publikacji dokonano analizy cech charakterystycznych, efektów oraz argumentów przemawiających za lub przeciw różnym strategiom postępowania, które obejmują również modyfikację try-

Przedrukowano za zgodą z: *Diabetes Reviews*, 1999, 7, 2, 77–93  
 Copyright © 1999 by *American Diabetes Association*, Inc.  
*American Diabetes Association* nie odpowiada za poprawność tłumaczenia z języka angielskiego.

Diabetologia Praktyczna 2000, tom 1, nr 1, 33–50  
 Tłumaczenie: lek. med. Anna Korzon-Burakowska  
 Wydanie polskie: Via Medica



**Rycina 1.** Schemat postępowania z chorymi z nadwagą i z cukrzycą

bu życia, leczenie farmakologiczne prowadzące do obniżenia hiperglikemii i alternatywne postępowanie chirurgiczne. Oceny dokonano na podstawie wpływu różnych sposobów leczenia na masę ciała, wyrównanie glikemii oraz współistniejące czynniki ryzyka u osób otyłych chorych na cukrzycę typu 2 (ryc. 1).

### Modyfikacja trybu życia

Wszyscy zgadzają się z twierdzeniem, że modyfikacja trybu życia stanowi podstawowy warunek leczenia cukrzycy typu 2 [13–15, 18–20]. Wstępne zalecenia skierowane do każdego chorego na cukrzycę typu 2, który ma nadwagę, powinny dotyczyć prawidłowego rozkładu posiłków [21, 22] oraz zwiększenia aktywności fizycznej [23, 24].

### Dieta

Przestrzeganie diety jest podstawowym elementem skutecznego leczenia cukrzycy [21, 22]. Trzy najważniejsze cele leczenia z wykorzystaniem diety obejmują: 1) osiągnięcie i utrzymanie optymalnej masy ciała; 2) utrzymanie wartości glikemii możliwie jak najbardziej zbliżonych do normy oraz 3) osiągnięcie optymalnego profilu lipidowego. Deficyt 500–1000 kcal/d. powoduje utratę 0,5–1,0 kg tygodniowo. Należy ograniczyć spożycie tłuszczów, ponieważ jest to składnik pożywienia o najwyższej kaloryczności, a jego metabolizm powoduje odkładanie trójglicerydów oraz sprzyja otyłości. Jednak osiągnięcie i utrzymanie prawidłowej masy ciała może być dla otyłego chorego trudne ze względu na konieczność długoterminowe-

go przestrzegania zaleceń dietetycznych. Zamiast nakłaniać chorego do osiągnięcia idealnej masy ciała, należy ustalić rozsądne cele leczenia. Inne sposoby zmiany trybu życia mogą również pomóc w poprawie wyrównania metabolicznego i rokowania. W leczeniu dietetycznym cukrzycy typu 2 powinno się kłaść nacisk na dążenie do osiągnięcia docelowych wartości glikemii (55% energii powinno pochodzić z węglowodanów, należy ograniczyć spożywanie sacharozy, a zwiększyć ilość błonnika) oraz ciśnienia tętniczego (spożywać nie więcej niż 3000 mg sodu na dobę) [22]. Osoby otyłe chore na cukrzycę powinny unikać spożywania alkoholu [21].

Niestety, zalecenia dietetyczne rzadko są przestrzegane przez osoby otyłe [25], a szczególnie przez chorych na cukrzycę [10]. Na przykład w badaniu, w którym porównywano cztery klasyczne sposoby postępowania w przypadku nadwagi (regularne wizyty w poradni, terapie behawioralna, terapie serotoniner-gicznym lekiem anorektycznym — dexfenfluramina stosowana przez 3 miesiące lub połączone wizyty domowe i w poradni), po 12 miesiącach obserwacji stwierdzono, że u osób otyłych chorych na cukrzycę średnie obniżenie masy ciała było raczej niewielkie niezależnie od sposobu leczenia (ok. 1–3 kg) i nie wpłynęło na poziom HbA<sub>1c</sub> [26]. Chociaż w wielu pracach podkreślano, że umiarkowane zmniejszenie masy ciała może poprawiać wyrównanie metaboliczne u osób otyłych chorych na cukrzycę w krótkotrwałej obserwacji [27, 28], jednak tylko duża redukcja masy ciała może na dłużej obniżyć hiperglikemię. W jednym z badań [29], po 10–16 tygodniach programu terapii behawioralnej, przez kolejne 12 miesięcy obserwowano 114 otyłych chorych na cukrzycę typu 2. Po roku tylko w bardzo małej podgrupie 6 pacjentów, którzy schudli ponad 13,6 kg, stwierdzono istotne obniżenie zarówno poziomu glikemii na czczo, jak i HbA<sub>1c</sub>.

Diety bardzo niskokaloryczne dostarczają około 400–800 kcal/d. w postaci wysokiej jakości białka i węglowodanów i są uzupełniane witaminami, pierwiastkami śladowymi oraz związkami mineralnymi. Liczne badania wskazują, że diety te można stosować u osób otyłych chorych na cukrzycę pod warunkiem, że leczenie jest prowadzone pod ścisłym nadzorem medycznym, a korzyści metaboliczne przewyższają ryzyko związane z ich stosowaniem [30, 31]. Poprawa wyrównania glikemii następuje szybko, wynika ona z nasilonego działania insuliny w wątrobie i w tkankach obwodowych oraz ze zwiększonego wydzielania insuliny [31]. Poprawa jest zauważalna już przy umiarkowanym obniżeniu masy ciała, co sugeruje, że zmniejszenie kaloryczności posiłków odgrywa ważną rolę, przynajmniej na początku te-

rapii [32, 33]. Po zastosowaniu diet bardzo nisko kalorycznych poprawa może być tak spektakularna, że u większości chorych, u których cukrzyca była źle wyrównana lekami doustnymi, można przerwać leczenie insuliną [34]. Powroty do wyjściowej masy ciała występują niestety dość często, ale niektóre dane sugerują, że wspomniane diety mogą przynieść inne długofalowe korzyści u chorych na cukrzyce [31]. Przeprowadzona ostatnio metaanaliza 89 badań obejmujących 1800 pacjentów [10] wykazała, że leczenie dietetyczne jest najskuteczniejsze w wypadku krótkotrwałej utraty masy ciała u chorych na cukrzyce typu 2. Diety bardzo nisko kaloryczne są szczególnie skuteczne przy zamierzonej utracie masy ciała o 5–10 kg i obniżeniu poziomu HbA<sub>1c</sub>. Jednak autorzy wykazali pewne niedociągnięcia, takie jak: brak charakterystyki badanych, postępowania oraz wyników w trakcie ponad 12 miesięcy od rozpoczęcia terapii.

### Aktywność fizyczna

Właściwy program aktywności fizycznej powinien być czynnikiem wspomagającym leczenie dietą i środkami farmakologicznymi, którego celem jest poprawa wyrównania glikemii oraz profilu czynników ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego (parametrów lipidowych i nadciśnienia tętniczego) oraz powinien wpływać na poprawę samopoczucia chorych na cukrzyce typu 2 [23, 24]. Co ciekawe, w odniesieniu do otyłości sprawność fizyczna może mieć większe znaczenie niż sama masa ciała. Należy zminimalizować ryzyko związane ze zwiększeniem aktywności fizycznej, a u chorych na cukrzyce

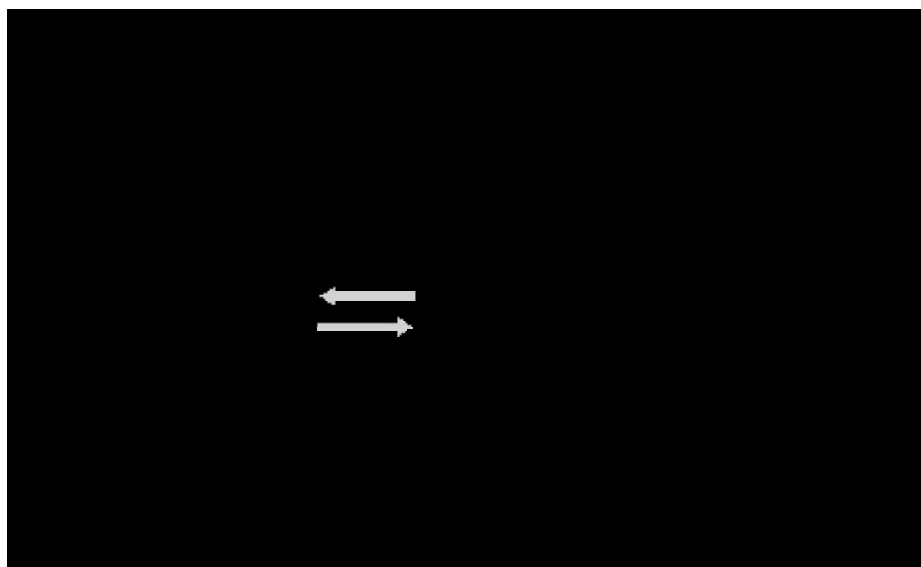
wskazana jest ocena wydolności przed wdrożeniem programu ćwiczeń fizycznych.

U osób otyłych utrata tkanki tłuszczowej oraz zmniejszenie masy ciała na skutek zwiększonego wysiłku fizycznego są z reguły niewielkie, ale regularne ćwiczenia przyczyniają się do utrzymania obniżonej masy ciała [35]. Wyniki licznych badań [23, 36] sugerują, że systematyczne ćwiczenia fizyczne mogą poprawiać wrażliwość na insulinę i tolerancję glukozy. Jednak takie korzyści metaboliczne opisywano tylko w wypadku prowadzenia programów treningowych, które dla chorych na cukrzyce mogą okazać się zbyt trudne, a ponadto obserwuje się u nich tylko przemijający wpływ tych programów na glikemii [37]. Z praktycznego punktu widzenia porę aktywności fizycznej można dopasować tak, aby odpowiadały one porom dnia, w których u chorego na cukrzyce typu 2 występuje hiperglikemia. Na przykład, ćwiczenia wieczorem mogą przyczynić się do obniżenia glikemii na czczo, podczas gdy ćwiczenia popołudniowe mogą obniżać hiperglikemię popołudniową [21].

### Leczenie farmakologiczne

#### Leki przeciw otyłości

U chorych na cukrzyce typu 2 stosowano różne leki wspomagające odchudzanie [38–43] (ryc. 2). Obecnie dostępne są tylko leki, które powodują zmniejszenie poboru energii. Leki, które wywołują zwiększenie zużycia energii, takie jak agonści receptora  $\beta$ -3, są nadal w fazie badań [41].



Rycina 2. Zintegrowany schemat miejsc działania najważniejszych leków stosowanych w leczeniu otyłości u chorych na cukrzyce typu 2; + stymulacja; – hamowanie. Zaadaptowano z [41]

**Leki anorektyczne.** Wszystkie obecnie stosowane leki przeciw otyłości działają za pośrednictwem osrodkowego układu nerwowego. Opublikowano wyniki wielu badań dotyczących stosowania tych leków u otyłych osób bez cukrzycy, a jedynie kilka z nich obejmowało osoby z nadwagą chore na cukrzycę typu 2 [40–43]. W większości publikacji przedstawiono wyniki badań dotyczących dwóch leków: serotonergicznej deksfenfluraminy (30 mg/d.) oraz fluoksetyny (60 mg/d.). Większość kontrolowanych placebo badań trwała 12 tygodni, a tylko kilka wydłużono do roku. W tabeli 1 przedstawiono spadek masy ciała — zawsze umiarkowany w porównaniu

z placebo, około 2–3 kg, ale statystycznie istotny w większości prac. U otyłych chorych na cukrzycę ta dodatkowa utrata masy ciała wiązała się z umiarkowanym obniżeniem glikemii na czczo oraz poziomu HbA<sub>1c</sub> (które było istotne w około połowie badań).

Liczne badania wykazały, że leki serotoninerigiczne mogą zwiększać wrażliwość na insulinę niezależnie od obniżenia masy ciała [43], co wykazano w odniesieniu do fenfluraminy, deksfenfluraminy i fluoksetyny, stosując różne techniki badawcze, zwłaszcza metodę klamry euglikemiczno-hiperinsulinowej (tab. 2). Nie jest jeszcze dokładnie znane najważniejsze miejsce działania tych leków (wa-

**Tabela 1. Wpływ leków serotoninerigicznych stosowanych w leczeniu otyłości na wyrównanie glikemii u osób z nadwagą chorych na cukrzycę typu 2**

Pismienictwo	Rok	Placebo/ /aktywny lek (n)	Czas trwania (tygodnie)	Spadek masy ciała [kg]	Obniżenie glikemii na czczo [mmol/l]	Obniżenie poziomu HbA <sub>1c</sub> (%)
Deksfenfluramina (30 mg/d.)						
Willey i wsp. [44]	1992	19/15	12	3,2*	—	0,8*
Stewart i wsp. [45]	1993	18/20	12	3,5*	1,6*	1,6*
Willey i wsp. [46]	1994	11/9	12	0	—	0,6
Manning i wsp. [26]	1995	24/30	12	1,4	—	0,3
Marks i wsp. [47]	1996	10	12	2,9*	1,2	0,6
Chow i wsp. [48]	1997	16/16	12	3,2*	1,6*	1,0*
Fluoksetyna [60 mg/d.]						
Gray i wsp. [49]	1992	24/24	24	8,0*	0,7*	1,0*
Connolly i wsp. [50]	1995	13/11	12	2,7*	1,4*	0,2
O’Kane i wsp. [51]	1994	10/9	12	3,8*	1,9*	1,7*
			56	5,8*	0,8	1,8
Breum i wsp. [52]	1995	20/20	56	0,7	1,2*	0,5
Daubresse i wsp. [53]	1996	39/43	8	2,2*	1,7*	0,5

Wszystkie badania oprócz prac Manninga i wsp. [26] oraz Marksa i wsp. [47] przeprowadzono metodą podwójnej ślepej próby, kontrolowanej placebo; \* p < 0,05 vs placebo.

**Tabela 2. Wpływ leków serotoninerigicznych na działanie insuliny u osób otyłych chorych na cukrzycę typu 2**

Pismienictwo	Rok	Leczenie	n	Czas trwania (tygodnie)	Spadek masy ciała [kg]	Obniżenie glikemii na czczo [mmol/l]	Metoda	Miejsce nasilenia działania insuliny
Pestell i wsp. [54]	1989	Fenfluramina	9	4	0,5	4,6*	Klamra	Miesnie
Scheen i wsp. [55]	1991	Deksfenfluramina	10	1	0,4	1,3*	Klamra	Miesnie
Glaser i wsp. [56]	1992	Deksfenfluramina	2 x 5	4	1,9	0	GIT	Brak wpływu?
Proietto i wsp. [57]	1994	Deksfenfluramina	10	4	—	1,8*	OGTT	Watroba
Marks i wsp. [47]	1996	Deksfenfluramina	10	12	2,9	1,2	Klamra	Miesnie
Patter van Loon i wsp. [58]	1992	Fluoksetyna	8	2	0,5	0,6	Klamra	Watroba/miesnie
Maheux i wsp. [59]	1997	Fluoksetyna	2 x 6	4	0,5	1,1	Klamra	Miesnie

Wszystkie badania oprócz prac Proietto i wsp. [57] oraz Marksa i wsp. [47] były przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowanej placebo. Dawka fenfluraminy wynosiła 60 mg/d., deksfenfluraminy — 30 mg/d. i fluoksetyny — 60 mg/d.; \* p < 0,05 vs placebo; GIT — test wlewu glukozy; OGTT — doustny test tolerancji glukozy. Zaadaptowano z [42]

troba, mięsie szkieletowe lub oba miejsca), jak również wewnętrzny mechanizm ich wpływu. W polowie z przeprowadzonych badań poprawa działania insuliny wiązała się z istotnym obniżeniem poziomu glikemii na czczo, a także ze zmniejszeniem czynników ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego [43].

Najnowsze dane sugerują, że leki anorektyczne podwyższające poziom serotoniny, takie jak fenfluramina i deksfenfluramina, mogą być przyczyną powstawania wad zastawkowych serca [60, 61]. Na podstawie badań firma Servier (producent europejski) zdecydowała o wycofaniu tych dwóch leków z rynku na całym świecie. Należy zauważyć, że takie działania niepożądane obserwowano tylko w wypadku leków uwalniających serotoninę, w większości w połączeniu z fenterminą, a nie w wypadku leków hamujących wychwyt zwrotny serotoniny, takich jak fluoksetyna lub sybutramina.

**Nowe leki.** Sybutramina, lek hamujący wychwyt zwrotny norepinefryny i 5-hydrokсыtryptaminy, powoduje u osób otyłych zmniejszenie masy ciała zależne od dawki. Optymalna dawka wynosi 10–15 mg/d. [62]. W wypadku chorych na cukrzyce typu 2, wywołanemu sybutraminą zmniejszeniu masy ciała towarzyszyła poprawa wyrównania metabolicznego, obniżenie glikemii na czczo było proporcjonalne do stopnia utraty masy ciała [62–64] (tab. 3). Przeprowadzona ostatnio metaanaliza u osób otyłych z umiarkowaną hiperglikemią wykazała, że większa poprawa glikemii na czczo obserwuje się u osób otrzymujących aktywny lek [65]. Różnice te można jednak wytłumaczyć faktem, że więcej chorych leczonych sybutraminą, w porównaniu z placebo, istotnie obniżyło swoją masę ciała. Zmiany w poziomie glikemii stwierdzone w grupie leczonej

sybutraminą, jak i otrzymującej placebo były podobne przy takim samym spadku masy ciała. Sugeruje to, że lek działa na metabolizm glukozy raczej w sposób pośredni niż bezpośredni. W zadanej pracy specyficznie nie oceniano wpływu sybutraminy na insulinowrażliwość u ludzi, niezależnie od zmniejszenia masy ciała, jak opisano to w odniesieniu do deksfenfluraminy i fluoksetyny [43]. Wstępne badania na zwierzętach wykazały jednak, że główny aminowy metabolit sybutraminy powodował poprawę zależnego od insuliny wychwyty glukozy w hodowlanych komórkach mięśniowych szczura L6 oraz w mięśniach płaszczkowatych zdrowych myszy [66]. We francuskim wieloosrodkowym badaniu obejmującym osoby otyłe, u których istniało ryzyko rozwoju cukrzycy, stosowanie sybutraminy powodowało istotnie większy spadek masy ciała i poprawę tolerancji glukozy [67]. W tym badaniu obniżenie glikemii na czczo oraz insulinemii nie osiągnęło znaczenia statystycznego w porównaniu z placebo; obserwowano tylko poprawę w tesie tolerancji glukozy (tab. 3).

Orlistat, półsyntetyczna pochodna lipstatyny, jest silnym i selektywnym inhibitorem lipazy żółdkowej i trzustkowej [68]. Podawana z pokarmem zawierającym tłuszcz częściowo hamuje hydrolizę trójglicerydów, obniżając w ten sposób wchłanianie monoglicerydów i wolnych kwasów tłuszczowych. Leczenie orlistatem powoduje zależne od dawki obniżenie masy ciała u osób otyłych. Optymalny algorytm podawania leku to 120 mg 3 razy dziennie [69]. Leczenie jest dobrze tolerowane. W wielu badaniach trwających rok wykazano, że taka dawka orlistatu, stosowana w połączeniu z dietą umiarkowanie niskokaloryczną i niskotłuszczową przynosi korzyści w długofalowym leczeniu otyłości [39]. Utrata masy

**Tabela 3. Wpływ dwóch nowych leków przeciw otyłości — sybutraminy i orlistatu — na wyrównanie glikemii u otyłych chorych na cukrzyce typu 2**

Pismienictwo	Rok	Chory na cukrzyce	Lek i dawka [mg/d.]	Placebo/aktywny lek (n)	Czas (tyg.)	Obniżenie			
						masy ciała [kg]	glikemii na czczo [mmol/l]	glikemii w OGTT [mmol/l]	poziomu HbA <sub>1c</sub> (%)
Leutenegger i wsp. [67]	1997	Nie	Sybutramina 15	63/56	24	-3,3*	-0,3	-0,7*	NA
Vargars i wsp. [63]	1994	Tak	Sybutramina 20	9/9	12	-2,2	-0,7	NA	NA
Griffiths i wsp. [64]	1995	Tak	Sybutramina 15	91	12	-2,3*	-0,2	NA	-0,4
Taylor i wsp. [70]	1997	Nie	Orlistat 3 × 120	1,096/1,521	56	-1,9†*	-0,07*	-0,58*	NA
Hollander i wsp. [72]	1998	Tak	Orlistat 3 × 120	159/162	56	-1,9*	-0,56*	NA	-0,45*

NA — brak danych; † — wyniki przedstawiono jako odsetek wyjściowej masy ciała; \* p < 0,05 vs placebo

ciała była istotnie większa w grupie pacjentów leczonych orlistatem w porównaniu z placebo, obserwowano również obniżenie poziomu cholesterolu frakcji LDL a także lepsze wyrównanie glikemii związane z większą utratą masy ciała u pacjentów leczonych orlistatem (tab. 3). Metaanaliza badań klinicznych III fazy kontrolowanych placebo prowadzonych w Stanach Zjednoczonych i w Europie wykazała, że po 104 tygodniach obserwacji: 1) z 855 osób z nadwagą oraz z prawidłową tolerancją glukozy w chwili rozpoczęcia badania u 8,8% otrzymujących placebo, ale tylko u 2,2% leczonych orlistatem rozwinęła się nietolerancja glukozy lub jawna cukrzyca; 2) z 63 osób otyłych, u których już w chwili rozpoczęcia badania stwierdzono upośledzoną tolerancję glukozy, u 25% z grupy otrzymującej placebo, a tylko u 4,3% z grupy leczonej orlistatem rozpoznano cukrzyce po 4 latach; 3) z 44 otyłych uczestników badania spełniających w chwili rozpoczęcia obserwacji kryteria rozpoznania cukrzycy typu 2 (doustny test tolerancji glukozy) 88% z grupy otrzymującej placebo, a tylko 40% z grupy leczonej orlistatem nadal miało cukrzyce. Wyniki te sugerują, że orlistat może działać wspomagając zmniejszenie progresji nietolerancji glukozy u osób najbardziej obciążonych ryzykiem rozwoju cukrzycy, a nawet ona sprzyjać powrotowi do prawidłowej tolerancji węglowodanów w umiarkowanej cukrzycy typu 2 [70, 71]. W celu oceny efektów działania orlistatu ( $3 \times 120$  mg/d.) u osób otyłych chorych na cukrzyce typu 2 leczonych lekami doustnymi przeprowadzono duże wieloosrodkowe randomizowane badanie kontrolowane placebo metoda podwójnie ślepej próby [72]. Po roku obserwacji stwierdzono, że średnia różnica masy ciała pomiędzy grupą leczoną orlistatem a grupą otrzymująca placebo wynosiła 2,4 kg, redukcji masy ciała towarzyszyła istotna różnica w glikemii na czczo i  $HbA_{1c}$  (tab. 3). Ponadto, u pacjentów leczonych orlistatem można było istotnie 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 cukrzyce typu 2, powoduje poprawę glikemii oraz profilu lipidowego.

Chociaż każdy lek przeciw otyłości może stanowić dodatkowy aspekt leczenia cukrzycy typu 2, ogólnie wpływ tych leków na masę ciała i wyrównanie glikemii jest umiarkowany, a bezpieczeństwo przy długotrwałym stosowaniu nie do końca pewne, przynajmniej w odniesieniu do niektórych związków. Leki przeciw otyłości powinny być stosowane u chorych, którzy z nieznanymi do tej pory przyczynami dobrze na takie leczenie reagują.

## Leki przeciwcukrzycowe

Obecnie w leczeniu cukrzycy stosuje się cztery farmakologiczne grupy leków: pochodne sulfonilomocznika, biguanidy (metformina), inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza) i tiazolidinediony (troglitazon) (ryc. 2) [73]. Jeżeli terapia lekami doustnymi jest nieskuteczna, można zalecić stosowanie samej insuliny lub insuliny w połączeniu z lekami doustnymi. Wybór tej ostatniej możliwości zależy od wielu czynników, między innymi od nasilenia hiperglikemii i cech samego pacjenta, zwłaszcza występowania otyłości [41, 74].

**Pochodne sulfonilomocznika.** Podawanie doustne leków, które stymulują wydzielanie insuliny (w praktyce klinicznej pochodnych sulfonilomocznika) stanowi podstawę leczenia cukrzycy typu 2 [75, 76]. Jednak takie podejście może mieć mniejsze znaczenie w wypadku otyłych chorych na cukrzyce [40]. Przeciwnicy tej grupy leków często argumentują, że leczenie pochodnymi sulfonilomocznika może powodować przyrost masy ciała, hiperinsulinemie, a nawet bardziej nasiloną insulinoporność, należy unikać szczególnie u chorych na cukrzyce. W badaniu UKPDS (*UK Prospective Diabetes Study*) leczenie pochodnymi sulfonilomocznika (chlorpropamidem lub glibenklamidem) osób otyłych ze świeżo rozpoznana cukrzyca typu 2, która nie była dobrze wyrównana w trakcie leczenia samą dietą, spowodowało po 6 latach przyrost masy ciała średnio o 3,7 kg [77].

Uważa się również, że przewlekłe leczenie pochodnymi sulfonilomocznika prowadzi do hiperinsulinemii i może powodować wyczerpanie komórek  $\beta$  trzustki, nie ma jednak dowodów naukowych na poparcie tej tezy [41]. Na przykład w badaniu UKPDS wskaźnik wydzielania insuliny oceniany za pomocą metody modelu homeostazy wykazał taką samą szybkość pogorszenia podczas 6 lat obserwacji, w grupie pacjentów otrzymujących pochodne sulfonilomocznika, jak i w grupie leczonej metforminą lub insuliną [78].

Najważniejsze wskazania do leczenia pochodnymi sulfonilomocznika u osób otyłych obejmują: 1) nasiloną hiperglikemie; 2) nieskuteczność monoterapii metforminą; 3) przeciwwskazania lub złą tolerancję metforminy; 4) terapię skojarzoną z insuliną w wypadku wtórnej nieskuteczności leków doustnych.

**Metformina.** Efekt obniżenia glikemii wywołany przez metforminę nie zależy od stymulacji wydzielania insuliny, ale jest raczej związany ze zwiększeniem metabolizmu glukozy zarówno zależnego, jak i niezależnego od insuliny. Mechanizm tego działania nie jest w pełni poznany. Wykazano jednak, że metformina zmniejsza wątrobowy wyrzut glukozy

(jest to prawdopodobnie najważniejszy efekt), stymuluje wychwyt glukozy przez tkanki obwodowe oraz nasila jelitowe zużycie glukozy [79–82]. Ponieważ oporność na insulinę odgrywa zasadniczą rolę w patomechanizmie cukrzycy typu 2, zwłaszcza u osób otyłych, metformina jest odpowiednim lekiem w terapii takich chorych [41, 83]. Metformina wywiera korzystny wpływ na inne zaburzenia związane z insulinoopornością, takie jak: podwyższone stężenie trójglicerydów, niskie stężenie cholesterolu frakcji HDL czy podwyższony poziom inhibitora aktywności plazminogenu, które często stwierdza się u omawianych chorych [79–84].

Metformina nie powoduje przyrostu masy ciała u chorych na cukrzyce, a często sprzyja jej zmniejszeniu, szczególnie u pacjentów, którzy stosują dietę z ograniczeniem liczby kalorii [79]. Masa ciała zazwyczaj stabilizuje się po 3–6 miesiącach leczenia na poziomie 1–3% poniżej wyjściowej masy ciała [79]. W badaniu UKPDS otyli chorzy na cukrzyce leczeni metforminą nie zwiększyli masy ciała po 6 miesiącach obserwacji w odróżnieniu od chorych otrzymujących pochodne sulfonilomocznika lub leczonych insuliną [77].

Ponieważ metformina może korzystnie wpływać na wrażliwość na insulinę i sprzyjać redukcji lub też stabilizować masę ciała, jest ona właściwym lekiem pierwszego rzutu u osób otyłych chorych na cukrzyce pod warunkiem, że uwzględnia się klasyczne przeciwwskazania (głównie niewydolność nerek) [79].

Na podstawie wyników UKPDS stwierdzono, że intensywne wyrównywanie glikemii za pomocą metforminy może powodować zmniejszenie ryzyka wystąpienia powikłań w okresie 10 lat u chorych ze świeżo wykrytą cukrzyca, którzy mają nadwagę, w porównaniu z konwencjonalnym leczeniem samą dietą lub nawet intensywną terapią insuliną bądź pochodnymi sulfonilomocznika [85].

**Akarboza.** Inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy (akarboza, miglitol, voglibose) wywierają kompetywny, zależny od dawki, wpływ hamujący na enzym jelita cienkiego —  $\alpha$ -glukozydazę, który rozkłada niewchłaniane złożone węglowodany na monosacharydy, mogące ulec absorpcji [86–88]. Takie działanie powoduje mniejszy i opóźniony wzrost poposiłkowych poziomów glikemii, a w konsekwencji insulinemii, co jest szczególnie pożądane u osób z nadwagą. W licznych badaniach wykazano, że akarboza poprawia stabilizację u chorych na cukrzyce typu 2 leczonych dietą, lekami doustnymi lub insuliną [86–89]. Osiągnięto obniżenie poziomów  $HbA_{1c}$  ~ 0,6–0,7% bez wzrostu częstości epizodów hipoglikemii lub przyrostu masy ciała (w niektórych

wypadkach obserwowano nawet spadek masy ciała) [88]. Ogłoszony niedawno wstępny raport z UKPDS dotyczący dużej grupy chorych na cukrzyce typu 2 wykazał, że taki korzystny wpływ akarbozy na wyrównanie glikemii trwał do 3 lat i nie nastąpił istotny przyrost masy ciała [90].

Wyniki wstępne jednego z badań wykazały, że wysoka dawka akarbozy (do 1500 mg/d.) może zapobiegać ponownemu przyrostowi masy ciała po odchudzeniu w wypadku chorych z maszyną otyłością [91]. Początkowo rzeczywiście sądzono, że inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy będą mogły być stosowane u chorych z nadwagą, ponieważ wydawało się, że pojawił się sposób na wywołanie zespołu złego wchłaniania i poprzez obniżenie poboru energii z pożywienia [92]. Niestety, przeładowanie jelita grubego nadmiarem węglowodanów prowadzi do nasilenia fermentacji, powodując bolesne wzdęcia. Ponadto kwasy tłuszczowe o krótkich łańcuchach powstające w procesie fermentacji mogą być wchłaniane w jelicie grubym, prowadząc do absorpcji energii. Obecnie wiadomo, że ograniczenie poboru energii podczas stosowania akarbozy w dawkach tolerowanych przez ludzi nie jest duże i nie prowadzi do redukcji masy ciała [86, 87].

Nawet bez efektu obniżania masy ciała inhibitory  $\alpha$ -glukozydazy mogą być stosowane jako terapia wspomagająca w wypadku otyłych chorych na cukrzyce, u których wyrównanie metaboliczne podczas leczenia samą dietą lub innymi lekami doustnymi jest niezadowolające [88–90].

**Troglitazon.** Tiazolidinediony (troglitazon, pioglitazon, darglitazon, roziglitazon) są nową grupą leków, które działają poprzez nasilenie działania insuliny, głównie poprzez stymulację beztlenowego metabolizmu glukozy w mięśniach i być może także poprzez supresję glukoneogenezy w wątrobie. Nie mają one wpływu na wydzielanie insuliny i znane są pod nazwą „uwrażliwiaczy” [93, 94]. To specyficzne działanie wiąże się ze stymulacją nowej klasy receptorów jądrowych (PPAR- $\gamma$ ).

Wykazano [95, 96], że troglitazon poprawia wrażliwość na insulinę i tolerancję glukozy u osób otyłych z zaburzeniami tolerancji węglowodanów oraz u chorych na cukrzyce typu 2, nie powodując przyrostu masy ciała lub jatrogennej hipoglikemii [97, 98]. Przeciwhiperglykemiczne działanie leku nie jest jednak stałe i opisywano przypadki pacjentów niereagujących na te grupy leków [95, 96]. Troglitazon wpływa korzystnie na inne składowe zespoły insulinooporności, takie jak zaburzenia lipidowe [95, 96].

W jednym z niedawno przeprowadzonych badań porównano skuteczność i działanie metaboliczne met-

forminy i troglitazonu w monoterapii oraz w terapii skojarzonej u osób otyłych (średni wskaźnik masy ciała BMI = 34 kg/m<sup>2</sup>) chorych na cukrzycę typu 2. Na podstawie uzyskanych wyników stwierdzono, że metformina (2 × 1000 mg) i troglitazon (400 mg/d.) mają jednakowy i addytywny, korzystny wpływ na wyrównanie glikemii. Podczas gdy metformina działa głównie poprzez zmniejszanie produkcji endogennej glukozy, troglitazon przede wszystkim zwiększa zużycie glukozy przez tkanki obwodowe.

Początkowo, na podstawie badań klinicznych stwierdzono, że troglitazon pozbawiony jest istotnych działań niepożądanych, ale najnowsza analiza bazy danych wykazała, że leczenie troglitazonem wiąże się z istotnym uszkodzeniem komórek wątrobowych (1,9% leczonych troglitazonem vs 0,6% otrzymujących placebo) [100]. Choć uszkodzenie to nie jest zbyt duże i przebiega bezobjawowo, u niewielkiej liczby chorych może dochodzić do progresji i znacznego uszkodzenia wątroby. W Japonii i w Stanach Zjednoczonych po wprowadzeniu leku obserwowano wiele śmiertelnych przypadków hepatotoksyczności. Obecnie w tych krajach podczas stosowania troglitazonu zalecane jest ściśle kontrolowanie poziomu enzymów wątrobowych, a wprowadzenie leku na rynek europejski zostało odroczone\*. Zanim tiazolidinediony zostaną zaliczone do grupy leków polecanych w leczeniu osób otyłych chorych na cukrzycę, niezbędne jest określenie zasad ich bezpiecznego stosowania.

**Insulina.** Jeżeli wydzielanie insuliny jest niewystarczające do skompensowania insulinooporności jedynym sposobem obniżenia glikemii może być podawanie egzogennej insuliny [101–103]. Choć postępowanie takie może przyczynić się do poprawy wyrównania glikemii, rzadko udaje się osiągnąć bardzo dobre wyniki [104]. Dodatkowo u osób otyłych często konieczne jest stosowanie wysokich dawek i wówczas wzrasta ryzyko zwiększenia masy ciała, jeżeli chory nie stosuje się ściśle do zaleceń dietetycznych [105]. Mechanizmy odpowiedzialne za to zjawisko to przede wszystkim brak utraty energii poprzez glikozurie, niewykryte łagodne hipoglikemie, pobudzenie apetytu, zwiększenie lipogenezy oraz zmniejszenie wydatku energetycznego [101].

Wyniki UKPDS [77] wykazały, że przyrost masy ciała w trakcie leczenia insulina osób otyłych ze świeżo wykrytą cukrzycą typu 2, u których leczenie sama dieta było niewystarczające, wyniósł średnio 10,4 kg po 6 latach terapii. Przyrost ten występował głównie w pierwszym roku trwania terapii, później był znacząco

nie wolniejszy. Ponieważ insulinoterapia powodowała więcej incydentów hipoglikemii i większy przyrost masy ciała niż pochodne sulfonilomocznika lub metformina i nie zawsze prowadziła do poprawy wyrównania cukrzycy, wydaje się uzasadnione wprowadzenie do leczenia najpierw pochodnych sulfonilomocznika, a dopiero w wypadku nieskuteczności działania tej grupy leków rozpoczęcie insulinoterapii [77]. W poprzednio publikowanych badaniach, obejmujących chorych na cukrzycę typu 2, u których wystąpiła wtórna nieskuteczność pochodnych sulfonilomocznika, leczenie insulina przez 3–12 miesięcy powodowało przyrost masy ciała średnio do 6 kg [101]. Jednak w naszym rocznym badaniu obserwowaliśmy znaczną poprawę wyrównania glikemii u 10 osób otyłych chorych na cukrzycę, u których wystąpiła wtórna nieskuteczność leków doustnych i nie stwierdziliśmy przyrostu masy ciała w trakcie leczenia insulina. Jest to możliwe pod warunkiem udzielenia chorym rzetelnej porady dietetycznej oraz zapewnienia regularnej kontroli [106]. Przeprowadzona ostatnio analiza 100 leczonych insulina chorych na cukrzycę typu 2 w wieloosrodkowym badaniu dotyczącym leczenia insulina (*Finnish Multicenter Insulin Therapy Study*) wykazała, że: 1) po okresie dobrej reakcji na włączenie insuliny wyrównanie glikemii pogarsza się bardziej u osób otyłych niż u chorych z prawidłową masą ciała; 2) u chorych otyłych przyrost masy ciała nie może tłumaczyć słabej reakcji glikemii na insulinoterapię, może jednak wywołać nieproporcjonalnie większe zapotrzebowanie na insulinę z powodu większej insulinooporności występującej u osób otyłych; 3) przyrost masy ciała może być szkodliwy, ponieważ wiąże się z podwyższeniem ciśnienia tętniczego krwi i poziomu cholesterolu frakcji LDL [107]. W ciągu ostatnich kilku lat zastanawiano się nad rolą insulinooporności i wysokich poziomów krążącej insuliny w rozwoju miażdżycy [108]. Znaczenie insulinoterapii pozostaje zagadnieniem kontrowersyjnym, zwłaszcza kiedy konieczne jest stosowanie nadmiernych dawek w leczeniu otyłych chorych na cukrzycę [104, 109–111]. W Europie ustalono cele leczenia cukrzycy typu 2 (*NIDDM Policy Group*) i zalecono stosowanie insuliny również u otyłych chorych, u których cukrzyca jest źle wyrównana, jednak „nie za wcześnie” [18].

Oprócz klasycznego algorytmu podawania rano średniodługodziałającej insuliny wprowadzono również algorytm wstrzykiwania samej insuliny przed snem lub też terapii skojarzonej: insulina oraz leki doustne [112]. Czasem konieczne jest podawanie mieszanek insulinowych 2 razy dziennie lub, znacznie rzadziej, zastosowanie algorytmu wielokrotnych wstrzyknięć [101–103]. Wykazano, że można stosować in-

\* W kwietniu 2000 roku FDA cofnęło akceptację stosowania troglitazonu w Stanach Zjednoczonych — przyp. red.



tensywny sposób leczenia insulina w cukrzyce typu 2, ale ustalenie korzyści płynących z takiego postępowania w wypadku pacjentów z nadwaga wymaga jeszcze dalszych badań [109, 111]. Zaleca się intensywną edukację chorych, obejmującą samodzielne dostosowywanie dawek insuliny w celu jak najbardziej precyzyjnego ich dobrania. Konieczne jest również udzielenie odpowiedniej porady dietetycznej [107].

**Leczenie skojarzone insulina i lekami doustnymi.** Ponieważ cukrzyca typu 2 jest schorzeniem heterogennym, w którym występują liczne zaburzenia metaboliczne i hormonalne [1], niezbędne jest stosowanie różnych leków o różnych mechanizmach działania (ryc. 2). W licznych kontrolowanych placebo badaniach oceniano wpływ łączenia insuliny z pochodnymi sulfonilomocznika, metformina, akarboza lub troglitazonem (tab. 4). Najczęściej badane połączenie obejmuje podawanie insuliny przed snem, a pochodnej sulfonilomocznika przed każdym głównym posiłkiem [113]. Wykazano, że taki algorytm pozwala lepiej wyrównać glikemię przy najmniejszym przyroście masy ciała, niż stosowanie insuliny 2 razy dziennie lub wielokrotne jej wstrzyknięcia [113]. Przeprowadzona ostatnio metaanaliza 16 badań wykazała, że terapia skojarzona może być właściwszą metodą leczenia niż monoterapia insulina u chorych na cukrzyce typu 2, u których pojawiła się wtórna nieskuteczność pochodnych sulfonilomocznika [113]; u większości pacjentów objętych tymi badaniami występowała jednak tylko umiarkowana nadwaga (średnio 112% idealnej masy ciała). W wypadku osób oty-

łych, u których występuje insulinooporność, bardziej korzystne mogłoby być połączenie insuliny z lekami poprawiającymi działanie tego hormonu [115, 116]. Opisywano przypadki obniżenia glikemii i poziomów HbA<sub>1c</sub>, pomimo znacznej redukcji dobowej dawki insuliny, po dołączeniu metforminy [117–119] lub troglitazonu [120] (tab. 4). Co ciekawe, niewielki, ale istotny przyrost masy ciała obserwowano w grupie leczonej troglitazonem [120], natomiast nie stwierdzono go, u chorych otrzymujących metforminę [117–119]. Inną możliwość leczenia to opóźnianie trawienia węglowodanów i ich absorpcji w jelicie. Wykazano, że akarboza poprawia wyrównanie metaboliczne u osób otyłych wymagających leczenia insulina i nie powoduje przyrostu masy ciała ani incydentów hipoglikemii [89, 121, 122] (tab. 4). Przeprowadzone ostatnio badanie potwierdziło korzystny efekt terapii trzema lekami: insulina NPH podawana przed snem, glipezidem w dawce 5 mg przed posiłkami oraz metformina 2 x 850 mg w porównaniu z leczeniem samą insulina, insulina z glipezidem oraz insulina i metformina [123]. Grupa otyłych pacjentów stosujących terapię skojarzoną była jedyną grupą, w której wykazano znaczne obniżenie poziomu HbA<sub>1c</sub> oraz dobowego profilu glikemii; ponadto dobową dawkę insuliny u tych chorych była niższa, jak również rzadziej wymagali oni zastosowania algorytmu 2-krotnego podawania insuliny w ciągu doby.

**Inne leki.** Benfluoreks, który strukturalnie przypomina fenfluraminę, jest znanym lekiem przeciwlipidowym, prawdopodobnie o działaniu obniżającym

**Tabela 4. Wpływ łączenia doustnych leków przeciw cukrzycowych z insulina u osób otyłych chorych na cukrzyce typu 2: porównanie badań kontrolowanych placebo, w których stosowano pochodne sulfonilomocznika, metforminę, akarbozę, troglitazon lub benfluoreks**

Pismienictwo	Rok	Leczenie	Placebo/ /aktywny lek (n)	Dawka [mg/d.]	Czas (tyg.)	Obniżenie glikemii na czczo [mmol/l]	Zmiana poziomu HbA <sub>1c</sub> (%)	Obniżenie dawki insuliny [U/d.]	Zmiana masy ciała [kg]
Johnson i wsp. [113]	1996	S <sup>1</sup> + insulina	351	Różne	6–52	-1,9*	-0,8*	-11*	0,6
Giugliano i wsp. [117]	1993	Metformina + insulina	23/27	1700	24	-4,6†*	-1,7*	-19*	0
Aviles-Santa i wsp. [118]	1998	Metformina + insulina	43	> 2500	24	—	-0,8*	-26*	NS
Bergental i wsp. [119]	1998	Metformina + insulina	25/26	2000	16	—	0,1	-37*	-6,5*
Chiasson i wsp. [89]	1994	Akarboza + insulina	50/41	150–600	52	0	-0,4	—	NS
Coniff i wsp. [121]	1995	Akarboza + insulina	104/103	150–900	24	-0,9*	-0,4*	-8*	-0,3
Kelley i wsp. [122]	1998	Akarboza + insulina	73/72	150–300	24	NS	-0,5*	—	—
Schwartz i wsp. [120]	1998	Troglitazon + insulina	118/116	200	26	-2,0*	-0,7*	-12*	0,4*
Schwartz i wsp. [120]	1998	Troglitazon + insulina	118/116	600	26	-2,8*	-1,3*	-30*	2,1*
Pontioli i wsp. [129]	1996	Benfluoreks + insulina	14/15	450	12	-2,2	-1,7*	-9*	-1,3*

Średni wskaźnik masy ciała pacjentów (BMI) wynosił 30–35 kg/m<sup>2</sup> we wszystkich badaniach za wyjątkiem pracy Johnsona i wsp. [113], w której masa ciała pacjentów wynosiła średnio 112% idealnej masy; p < 0,05 vs placebo; † — średni profil dobowy; S<sup>1</sup> — pochodne sulfonilomocznika

glikemie, zwłaszcza u otyłych chorych na cukrzyce [124, 125]. Wykazano, że poprawia on tolerancję glukozy i wyrównanie metaboliczne u osób z nadwagą, chorych na cukrzyce typu 2, które pozostają na diecie niskokalorycznej, poprzez zwiększanie wrażliwości na insulinę bez jednoczesnej stymulacji wydzielania tego hormonu [126]. Szczegółowy mechanizm tego działania nie jest jeszcze całkowicie poznany. W niektórych badaniach wykazano głównie hamujący wpływ na podstawową produkcję glukozy [127], podczas gdy w innych — obserwowano przede wszystkim działanie zwiększające wychwyt glukozy przez tkanki obwodowe [128]. Opisane ostatnio badanie przeprowadzone metodą podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo wykazało, że benfluoreks nasila, prawdopodobnie poprzez zwiększanie wrażliwości na insulinę [129], wpływ diety niskokalorycznej na zmniejszenie masy ciała i wyrównanie glikemii u osób otyłych chorych na cukrzyce typu 2 leczonych insuliną (tab. 4).

### Leki stosowane w leczeniu czynników ryzyka współistniejących z cukrzycą typu 2

U wielu osób otyłych chorych na cukrzyce typu 2 występuje również dyslipidemia (zwykle podwyższony poziom wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi i niski poziom cholesterolu frakcji HDL) oraz nadciśnienie tętnicze. Jak omówiono to wcześniej [41], niektóre leki stosowane w leczeniu tych zaburzeń mogą mieć korzystny wpływ również na hiperglikemię, chociaż działanie to jest raczej niewielkie. Ponadto, leki te mogłyby poprawiać rokowanie związane ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego u otyłych chorych na cukrzyce [130].

**Leki hipotensyjne.** Oceniano wpływ leków hipotensyjnych na wrażliwość na insulinę i tolerancję glukozy [131]. Wykazano, że zarówno  $\beta$ -blokerzy, jak i diuretyki tiazydowe nasilają insulinoporność. Natomiast inne leki hipotensyjne, takie jak: inhibitory konwertazy angiotensyny, blokery kanałów wapniowych i blokery receptorów  $\alpha$  nie mają takiego działania, a nawet nieco poprawiają wrażliwość na insulinę. Poprawa wrażliwości na insulinę pod wpływem inhibitorów konwertazy angiotensyny została potwierdzona u osób otyłych chorych na cukrzyce [132]. Dodatkowo leki te wywierają korzystny wpływ na hemodynamikę nerek i mogą mieć działanie nefroprotektoryjne nawet u chorych na cukrzyce typu 2 [133]. Te czynniki należy wziąć pod uwagę, decydując się na włączenie leczenia hipotensyjnego, zwłaszcza u osób otyłych chorych na cukrzyce typu 2 [134].

**Leki hipolipemizujące.** U chorych na cukrzyce często obserwuje się zaburzenia lipidowe, zwłaszcza

u osób z nadwagą. Zaburzenia te wymagają odpowiedniego leczenia [135]. Poza żywicami (rzadko stosowanymi u chorych na cukrzyce) do grupy leków hipolipemizujących należą fibryny i statyny. Choć kwas nikotynowy może wydawać się atrakcyjnym lekiem w leczeniu dyslipidemii w przebiegu cukrzycy, stwierdzono, że nasila on hiperglikemię i raczej należy unikać jego stosowania [135].

Fibryny są często stosowane, zwłaszcza w Europie, w celu obniżenia podwyższonego poziomu cholesterolu, a szczególnie w leczeniu hipertrójglicerydemii. Ich wpływ na glikemię jest kontrowersyjny [40]. Mimo że niekorzystny wpływ hipertrójglicerydemii w przebiegu cukrzycy [136] i silne działanie fibrynatów obniżające poziom trójglicerydów w surowicy [135] są dobrze znane, dotychczas nie wykazano, aby leki te poprawiały rokowanie związane ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego.

Jedno z badań z zastosowaniem metody klamry glikemicznej wykazało, że obniżenie poziomu lipidów za pomocą symwastatyny, inhibitora reduktazy HMG-CoA (3-hydroxy-3metylglutaryl koenzym A) może zwiększać wrażliwość na insulinę i poprawiać wyrównanie glikemii u otyłych chorych na cukrzyce typu 2 w podeszłym wieku, u których występuje hipercholesterolemia [137]. Niedawno przeprowadzona analiza podgrup w badaniu 4S (*Scandinavian Simvastatin Survival Study*) wskazuje, że obniżanie poziomu cholesterolu za pomocą symwastatyny poprawia rokowanie u chorych na cukrzyce typu 2, u których stwierdza się chorobę wieńcową, korzyści wynikające z leczenia są wyraźniejsze u chorych na cukrzyce niż u badanych bez tego schorzenia [138]. Wyniki tego badania potwierdzają, że można rozważać stosowanie statyn jako leków pierwszego rzutu w leczeniu dyslipidemii występującej w przebiegu cukrzycy, jeżeli nie stwierdza się istotnej hipertrójglicerydemii u chorych, u których występuje wysokie ryzyko choroby wieńcowej [135].

### Strategia farmakoterapii

W leczeniu osób otyłych chorych na cukrzyce stosuje się różne opcje terapeutyczne: leki przeciwotyłości, leki hipoglikemizujące oraz leki działające na czynniki ryzyka (ryc. 1 i 2).

Kilka przeprowadzonych badań kontrolowanych placebo wykazało, że leki przeciwotyłości wywierają jedynie niewielki wpływ na masę ciała i w ograniczonym stopniu działają na glikemię u otyłych chorych na cukrzyce typu 2. Obserwuje się jednak bardzo różne reakcje u poszczególnych osób, można więc spróbować leczenia przez krótki okres

(1–3 miesiocy), aby stwierdzić, czy chory zalicza się do grupy pacjentów dobrze reagujących na te leki, a następnie przedłużyć terapię do roku.

Nadwaga ma istotny wpływ na decyzje o wyborze leku hipoglikemizującego [13, 18–20, 139, 140]. Ogólnie należy wybierać leki, które poprawiają działanie insuliny, a nie preparaty stymulujące jej wydzielanie, dlatego też metforminę, a nie pochodne sulfonilomocznika, uważa się za lek pierwszego rzutu w leczeniu osób otyłych chorych na cukrzyce (ryc. 2 i 3). Podawanie insuliny rzadko jest skuteczne u chorych z nadwaga — może nie doprowadzić do osiągnięcia celów leczenia, a spowodować przyrost masy ciała i pogorszyć ogólny profil ryzyka [112]. Połączenie insuliny i pochodnych sulfonilomocznika (insulina NPH przed snem, a leki doustne przed posiłkami) lub metforminy może ograniczyć obserwowany zwykle po włączeniu insuliny przyrost masy ciała.

Ponieważ u osób otyłych chorych na cukrzyce występują zwykle liczne czynniki ryzyka, leczenie powinno obejmować nie tylko poprawę wyrównania glikemii, ale także obniżanie ciśnienia tętniczego i korekcję dyslipidemii. Należy wybierać zwłaszcza te leki, które nie wpływają negatywnie na wrażliwość na insulinę oraz na profil glikemii (jak wykazano to w odniesieniu do niektórych leków hipotensyjnych). Pod tym względem inhibitory konwertazy angiotensyny mogą być lekami pierwszego rzutu nie tylko ze względu na fakt, że nie wpływają niekorzystnie (a mogą nawet poprawiać) na wrażliwość na insuli-



Rycina 3. Etapy leczenia hiperglikemii u osób otyłych chorych na cukrzyce; OHA — doustne leki obniżające glikemię

ne, ale także ze względu na ich działanie ochronne w odniesieniu do nefropatii cukrzycowej — powikłanie, które występuje często zarówno w cukrzyce, jak i w przebiegu nadciśnienia tętniczego. Głównym celem leczenia zaburzeń lipidowych w cukrzyce jest zapobieganie lub opóźnienie wystąpienia choroby wieńcowej, która stanowi najważniejszą przyczynę zgonu w cukrzyce typu 2. W dużych badaniach klinicznych, w których stosowano statyny, wykazano, że jest to możliwe do osiągnięcia [138].

### Nowe perspektywy farmakoterapii

**Opóźnianie opróżniania żołądka.** Jednym z nowych mechanizmów działania leków stosowanych w leczeniu cukrzycy i otyłości może być opóźnianie opróżniania żołądka [141]. Wykazano, że powoduje to obniżenie hiperglikemii poposiłkowej i poprawia tolerancję glukozy u chorych na cukrzyce, jak również może przyczynić się do zmniejszenia ilości przyjmowanego pokarmu oraz zmniejszenia masy ciała. Obecnie prowadzi się badania dwóch preparatów: glukagonopodobnego peptydu-1 (GLP-1) [142] oraz pramlitydyny lub triproamyliny, pochodnej amyliny [143]. Poza dobrze udokumentowanym wpływem na opróżnianie żołądka wykazano, że oba związki mają działanie hormonalne, które mogłoby sprzyjać obniżaniu glikemii. Pramlitydyna zmniejsza wydzielanie glukagonu — hormonu biorącego udział w przeciwregulacji, którego poziom jest zwykle podwyższony w przebiegu cukrzycy typu 2 [143], a GLP-1 pobudza wydzielanie insuliny, w odróżnieniu od pochodnych sulfonilomocznika, jeżeli występuje hiperglikemia [142]. W badaniach klinicznych o krótkim okresie obserwacji wykazano, że zarówno pramlitydyna [144], jak i GLP-1 [145] istotnie poprawiają profil metaboliczny u osób otyłych chorych na cukrzyce typu 2. Choć jest to bardzo obiecująca hipoteza, trzeba jeszcze ocenić rolę tych dwóch związków w długotrwałym leczeniu osób otyłych.

**Poprawa wrażliwości na insulinę.** Jak już wspomniano, u osób otyłych chorych na cukrzyce występuje nasilona insulinooporność, która tłumaczy powstawanie zarówno hiperglikemii (przy braku dostatecznego wydzielania insuliny), jak i innych zaburzeń metabolicznych związanych z zespołem X [8]. Ponieważ metabolizm lipidów i węglowodanów jest ze sobą ściśle związany [146], postępowanie mające na celu zmianę metabolizmu lipidów, która prowadziłaby do poprawy wyrównania glikemii u osób otyłych chorych na cukrzyce typu 2, jest uzasadnione (ryc. 2) [41].

Jednak wyniki badań dotyczących inhibitorów lipolizy (kwas nikotynowy i acypimoks) oraz inhibi-

torów oksydacji lipidów (etomoksyry), które początkowo budziły pewne nadzieje, nie zostały potwierdzone w próbach klinicznych głównie ze względu na niską skuteczność i problemy związane z bezpieczeństwem ich stosowania [41].

Obserwacje poczynione ostatnio zarówno u ludzi, jak i u zwierząt wskazują, że nadmierna produkcja czynnika martwicy nowotworów (TNF- $\alpha$ ) przez tkankę tłuszczową może przyczynić się do pogorszenia działania insuliny w mięśniach szkieletowych, TNF- $\alpha$  postrzegano jako kluczowy element wiążący otyłość i cukrzycę na poziomie molekularnym [147, 148]. Stwierdzono, że poprawa wrażliwości na insulinę oraz znaczne obniżenie poziomu insulinemii, glikemii oraz wolnych kwasów tłuszczowych w surowicy krwi następuje u otyłych szczurów z cukrzycą po zneutralizowaniu TNF- $\alpha$  poprzez podanie rekombinowanej rozpuszczalnej białej, immunoglobuliny G receptora TNF- $\alpha$ . Odkrycie to spowodowało, że naukowcy zaczęli zastanawiać się nad potencjalnym znaczeniem terapeutycznym neutralizacji TNF- $\alpha$  u ludzi chorych na cukrzycę [147, 148]. Korzystne efekty obserwowane u szczurów nie zostały jednak do tej pory potwierdzone u ludzi — ani u osób otyłych z nasiloną hiperglikemią [149], ani u otyłych osób z insulinoopornością i upośledzoną tolerancją glukozy lub umiarkowaną cukrzycą typu 2 [150].

Wykazano także, że bromokryptyna, alkaloid sporyszu, który wykazuje działanie neuromodulatora, może wpłynąć na zmniejszenie tkanki tłuszczowej i redukcję masy ciała poprzez hamowanie lipogenezy oraz poprawę wrażliwości na insulinę. W ten sposób zmniejsza hiperinsulinemię, która jest silnym bodźcem stymulującym lipogenezę [151]. W badaniu kontrolowanym placebo stwierdzono, że Ergoset — nowy preparat bromokryptyny o szybkim uwalnianiu — poprawiał tolerancję glukozy i sprzyjał zmniejszeniu masy ciała i zasobów tkanki tłuszczowej u osób otyłych podczas leczenia, które trwało 18 tygodni [152]. Biorąc pod uwagę wieloletnie stosowanie oraz udowodnione bezpieczeństwo bromokryptyny u ludzi, badania powinny potwierdzić przydatność takiego postępowania w leczeniu osób otyłych chorych na cukrzycę.

### Leczenie chirurgiczne

Fakt, że nadmierna masa ciała u chorych na cukrzycę w znacznym stopniu przyczynia się do hiperglikemii, usprawiedliwia agresywne postępowanie terapeutyczne u pacjentów, u których otyłość jest oporna na leczenie i hiperglikemia występuje stale, pomimo zastosowania typowego leczenia [16]. W oświa-

czeniu z konferencji: *National Institutes of Health* [153] stwierdzono, że „osoby, u których wskaźnik masy ciała (BMI) przekracza 40 są potencjalnymi kandydatami do leczenia metodami chirurgicznymi [...], w pewnych przypadkach pacjenci z mniejszym stopniem otyłości (BMI 35–40) również mogą zostać poddani leczeniu chirurgicznemu. Do tej grupy należą chorzy na [...] cukrzycę z bardzo nasiloną hiperglikemią”. Wspomniano również, że „opisano korzystny wpływ leczenia chirurgicznego na inne współistniejące schorzenia, takie jak: [...] nietolerancja glukozy i jawna cukrzyca”.

Wstępne wyniki dużego prospektywnego i randomizowanego badania *Swedish Obese Subjects Study* wykazały, że chirurgiczne leczenie otyłości rzeczywiście zapobiega progresji nietolerancji glukozy do fazy cukrzycy [154] oraz znacząco zmniejsza występowanie hiperglikemii w okresie 2 lat (0,3 vs 6,8%) [155]. Ponadto pozwala ono na istotne obniżenie hiperglikemii u chorych na cukrzycę typu 2 oraz na zmniejszenie dawek leków przeciwcukrzycowych, zwłaszcza insuliny i pochodnych sulfonilomocznika. Te korzystne efekty są tak spektakularne, że Pories i wsp. uznali, że cukrzyca może być uważana za chorobę chirurgiczną, a zabiegi operacyjne mogą być najbardziej efektywnym sposobem leczenia cukrzycy typu 2 [157].

Spośród wszystkich proponowanych procedur chirurgicznych wydaje się, że najkorzystniejsze są techniki prowadzące do ograniczenia objętości żołądka (pionowa gastroplastyka, *bypassy* żołądkowe, podwiązanie żołądka), charakteryzują się one wysokim wskaźnikiem stosunku korzyści do ryzyka [158].

### Wpływ na wrażliwość na insulinę i na zespół insulinooporności

W pilotazowym badaniu mieliśmy okazję obserwować 8 bardzo otyłych chorych (średni BMI 37,7 kg/m<sup>2</sup>), przed i 14 miesięcy po skutecznej gastroplastyce, w czasie kiedy uzyskali oni idealną masę ciała (średni wskaźnik masy ciała 23,7 kg/m<sup>2</sup>) [159]. Chorzy przed gastroplastyką charakteryzowali się wyższym wydzielaniem insuliny, niższym klirensiem insuliny oraz niższą wrażliwością na insulinę w porównaniu z dobranymi pod względem wieku szczupłymi kobietami z grupy kontrolnej (dozylony test tolerancji glukozy) natomiast po odzyskaniu prawidłowej masy ciała, która nastąpiła po gastroplastyce, obserwowano u nich całkowitą normalizację tych parametrów. Co więcej, w grupie chorych obejmującej ponad 500 osób z dużą otyłością, u których wykonano gastroskopię, wykazano, że średnia redukcja masy ciała wynosząca 32 ± 16 kg,

która nastąpiła w okresie  $26 \pm 14$  miesięcy po zabiegu chirurgicznym, wiązała się z istotnym zmniejszeniem częstości występowania i nasilenia zaburzeń metabolicznych (hiperglikemia, hiperinsulinemia, obniżone stężenie cholesterolu frakcji HDL, hipertrójglicydemia, podwyższone stężenie fibrynogeny i kwasu moczowego) [160].

### Wpływ na wyrównanie glikemii i leczenie przeciwcukrzycowe

W licznych badaniach stwierdzono, że leczenie chirurgiczne normalizuje wyrównanie glikemii u większości osób otyłych chorych na cukrzyce typu 2 [156, 157, 161–167] (tab. 5). Wykazano znaczącą poprawę w wyrównaniu glikemii po wykonaniu bypassów żołądkowych lub wertykalnej gastroplastyki u chorych z umiarkowaną lub nasiloną cukrzyca. Efekty meta-

boliczne były jeszcze bardziej spektakularne, jeżeli uwzględnimy znaczną redukcję dawek leków przeciwcukrzycowych, zwłaszcza insuliny i pochodnych sulfonilomocznika [161, 162, 164, 166–172] (tab. 6).

Nasza grupa obserwowała 24 pacjentów z dużą otyłością, poddanych gastroplastyce, która spowodowała redukcję masy ciała o około 30 kg [16]. Mimo że nie uzyskano normalizacji masy ciała (redukcja BMI z  $44,8 \pm 1,6$  do  $33,3 \pm 1,2$  kg/m<sup>2</sup>,  $28 \pm 4$  miesiące po gastroplastyce) stwierdzono znaczącą poprawę wyrównania glikemii, która utrzymywała się ponad 2 lata po zabiegu. Poziomy glikemii na czczo obniżyły się z 8,6 do 5,8 mmol/l, a poziomu HbA<sub>1c</sub> z 8,2 do 5,5% (zakres wartości normalnych 3–6%). Poprawę wyrównania metabolicznego stwierdzano pomimo znacznego zmniejszenia dawek leków przeciwcukrzycowych — liczba chorych leczonych insulina, pochodnymi sul-

Tabela 5. Wyrównanie glikemii u chorych na cukrzyce typu 2 przed i po zabiegu chirurgicznym, mającym na celu obniżenie masy ciała

Pismienictwo	Rok	Typ zabiegu	Liczba chorych (n)	Czas (miesiące)	Masa ciała [kg]		Glikemia [mmol/l]		Insulinemia [pmol/l]		HbA <sub>1c</sub> (%)	
					przed*	po*	przed*	po*	przed*	po*	przed*	po*
Ackerman [161]	1981	Bypass jelito czcze krete	24	19	152	—	10,2	5,6	—	—	—	—
Herbst i wsp. [162]	1984	Bypass żołądkowy	23	20	120	31	17,8	6,4	—	—	11,8	7,9
Kellum i wsp. [163]	1990	Bypass żołądkowy	9	6	139	—	6,9	4,6	273	52	—	—
Deitel i wsp. [164]	1991	Gastroplastyka wertykalna	27	12–24	94–174	24–76	12,1–17,6	4,8–6,5	—	—	—	—
Pories i wsp. [156]	1992	Bypass żołądkowy	52	12	120	37	11,8	6,5	321	96	10,8	6,4
Tournaire i wsp. [165]	1995	Gastroplastyka wertykalna	36*	6	±118	28	6,4	5,5	193	108	5,8	5,3
MacDonald i wsp. [166]	1997	Bypass żołądkowy	154	108	157	45	10,4	< 7,8	—	—	—	—
Scheen [16]	1998	Gastroplastyka wertykalna	24	28	119	28	8,6	5,8	—	—	8,3	5,6

\*Uwzględniono również osoby z upośledzoną tolerancją glukozy.

Tabela 6. Wpływ leczenia chirurgicznego, mającego na celu obniżenie masy ciała, na leczenie przeciwcukrzycowe u osób otyłych chorych na cukrzyce typu 2

Pismienictwo	Rok	Typ zabiegu	Liczba chorych (n)	Czas (miesiące)	Spadek masy ciała [kg]	Przed zabiegiem		Po zabiegu	
						S <sup>1</sup> (n)	I <sup>2</sup> (n)	S <sup>1</sup> (n)	I <sup>2</sup> (n)
Ackerman [161]	1981	Zespolenie jelito czcze krete	24	19	—	6	6	0	0
Herbst i wsp. [162]	1984	Bypass żołądkowy	23	20	31	0	23	—	7
Gleysteen i wsp. [167]	1990	Bypass żołądkowy	9	12	±45	9	0	0	0
Pories i wsp. [156]	1987	Bypass żołądkowy	88	±18	±55	13	20	1	2
Deitel i wsp. [164]	1991	Gastroplastyka wertykalna	27	12–24	24–76	5	4	0	0
Jensen i wsp. [169]	1991	Gastroplastyka wertykalna	83	±60	±30	23	26	5	9
Smith i wsp. [170]	1996	Bypass żołądkowy	135	3–84	20–45	64	46	18	11
Scopinaro i wsp. [162]	1997	Bypass żółciowotrzustkowy	388	> 12	—	108	32	0	0
MacDonald i wsp. [166]	1997	Bypass żołądkowy	154	108	45	22	28	13*	
Scheen [16]	1998	Gastroplastyka wertykalna	24	28	28	5	7	1	4

S — pochodne sulfonilomocznika; I — Insulina; \* — łączna liczba chorych po zabiegu leczonych pochodną sulfonilomocznika lub insulina

fonylomocznika lub metformina obniżyła się znacznie po gastroplastyce i zmniejszeniu masy ciała (odpowiednio z 7 do 4, z 5 do 1 i z 17 do 5), a dawki leków u pozostałych chorych mogły zostać zmniejszone. Poprawa wyrównania glikemii związana ze zmniejszeniem masy ciała po gastroplastyce spowodowała redukcję innych czynników ryzyka, takich jak nadciśnienie tętnicze i dyslipidemie. W naszej grupie badanej ciśnienie skurczowe ( $167 \pm 4$ – $137 \pm 4$  mm Hg,  $p < 0,001$ ) i rozkurczowe ( $98 \pm 3$ – $78 \pm 3$  mm Hg,  $p < 0,002$ ) obniżyły się po gastroplastyce; można było zmniejszyć dawki leków hipotensyjnych u około połowy pacjentów. Obniżył się również poziom trójglicerydów z  $2,69 \pm 0,39$  do  $1,45 \pm 0,23$  mmol/l ( $p < 0,01$ ), a poziom cholesterolu frakcji HDL podwyższył się z  $0,94 \pm 0,10$  do  $1,48 \pm 0,23$  mmol/l ( $p < 0,05$ ), podczas gdy poziom całkowitego cholesterolu w surowicy krwi miał tendencję zniżkową (z  $6,04 \pm 0,38$  do  $5,68 \pm 0,31$  NS). Poprawa w profilu czynników ryzyka schorzeń układu sercowo-naczyniowego obserwowana po znacznym i utrzymującym się zmniejszeniu masy ciała u osób otyłych chorych na cukrzyce potwierdza liczne obserwacje poczynione u chorych bez cukrzycy [12].

### Długoterminowa prognoza

Powikłania żołądkowo-jelitowe wymagające ponownej interwencji chirurgicznej rzadko występują we wczesnej fazie ( $< 2\%$  w czasie miesiąca), natomiast częściej pojawiają się w późniejszym okresie (20–25%) [158]. W naszym badaniu z 24 osób otyłych chorych na cukrzyce 4 pacjentów wymagało ponownej operacji 2–3 lata po początkowej plastyce wertykalnej, głównie z powodu przetrwania linii zespolenia lub stenozy ujścia.

Celem leczenia chirurgicznego nie jest redukcja czynników ryzyka, ale poprawa rokowania oraz jakości życia pacjentów z otyłością. W żadnym badaniu, trwającym dostatecznie długo, nie wykazano, że leczenie takie wydłuża życie w porównaniu z zachowawczym postępowaniem medycznym, zwłaszcza w populacji chorych na cukrzyce typu 2. Niemniej jednak, w przeprowadzonym ostatnio badaniu porównywano rezultaty leczenia chirurgicznego u 154 otyłych chorych na cukrzyce z wynikami postępowania zachowawczego u 78 otyłych pacjentów bez cukrzycy (którzy stanowili grupę kontrolną) [166]. Po okresie obserwacji, który wynosił odpowiednio 6,2 i 9 lat (wartości średnie) wskaźnik śmiertelności w grupie kontrolnej wynosił 28%, a w grupie leczonej chirurgicznie 9% (łącznie ze zgonami, które wystąpiły w okresie przedoperacyjnym) ( $p < 0,0003$ ). W każdym roku obserwacji ryzyko zgonu pacjentów

w grupie kontrolnej wynosiło 4,5% w porównaniu z 1,0-procentowym ryzykiem w grupie leczonej chirurgicznie ( $p < 0,0001$ ). Różnica ta wiązała się przede wszystkim ze zmniejszeniem liczby zgonów z przyczyn sercowo-naczyniowych. Powyższe wyniki powinny zostać zweryfikowane w dużym prospektywnym badaniu, takim jak trwające właśnie *Swedish Obese Subjects Study* [155].

### Wnioski

Leczenie osób otyłych chorych na cukrzyce powinno łączyć postępowanie mające na celu zmniejszenie masy ciała, obniżanie hiperglikemii oraz poprawę innych czynników ryzyka (ryc.1). Obniżenie masy ciała stanowi główny cel leczenia osób otyłych chorych na cukrzyce typu 2. Pozwala ono na jednoczesną poprawę zarówno glikemii, jak i związanych z nią czynników ryzyka, podczas gdy leczenie mające na celu obniżenie hiperglikemii, takie jak podawanie insuliny lub pochodnych sulfonylomocznika, sprzyja przyrostowi masy ciała i może pogarszać profil czynników ryzyka. Można stosować agresywne metody obniżania masy ciała u osób z masywną otyłością i cukrzyca typu 2, które nie reagują na konwencjonalne leczenie dietą i środkami farmakologicznymi. Postępowanie chirurgiczne może być wskazane u chorych na cukrzyce typu 2 z ogromną nadwagą, pod warunkiem, że leczenie takie będzie prowadzone przez wykwalifikowany, wielodyscyplinarny zespół w grupie starannie dobranych pacjentów. Konieczne jest przeprowadzenie długotrwałych badań, których celem byłoby określenie miejsca poszczególnych strategii postępowania w całościowym leczeniu osób otyłych chorych na cukrzyce.

### Podziękowania

Dziękujemy C. Desai, F. Luyckx i K. Triches za ich cenny wkład do pracy dotyczącej efektów gastroplastyki u osób otyłych chorych na cukrzyce.

### PISMIENICTWO

1. Scheen A.J., Lefévre P.J.: Pathophysiology of type 2 diabetes. W: *Handbook of Experimental Pharmacology, Oral Antidiabetics*. Kuhlmann J., Puls W. red. Berlin, Springer Verlag, 1996; 7–42.
2. Golay A., Felber J.P.: Evolution from obesity to diabetes. *Diabetes Metab.* 1994; 20: 3–14.
3. Pi-Sunyer F.X.: Weight and non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am. J. Clin. Nutr.* 1996; 63 (supl. 3S): 426S–429S.
4. DeFronzo R.A.: Pathogenesis of type 2 diabetes: metabolic and molecular implications for identifying diabetes genes. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 177–269.

5. Scheen A.J., Lefébvre P.J.: Assessment of insulin resistance in vivo. Application to the study of type 2 diabetes. *Horm. Res.* 1992; 38: 19–27.
6. Scheen A.J., Paquot N., Letiexhe M., Paolisso G., Castillo M.J., Lefébvre P.J.: Glucose metabolism in obese subjects: lessons from OGTT, IVGTT, and clamp studies. *Int. J. Obesity.* 1995; 19 (supl. 3): S14–S20.
7. Walker M.: Obesity, insulin resistance, and its link to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Metabolism* 1995; 44 (supl. 3): 18–20.
8. DeFronzo R.A., Ferrannini E.: Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173–194.
9. Brown S.A., Upchurch S., Anding R., Winter M., Ramirez G.: Promoting weight loss in type II diabetes. *Diabetes Care* 1996; 19: 613–624.
10. Maggio C.A., Pi-Sunyer F.X.: The prevention and treatment of obesity. Application to type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1997; 20: 1744–1766.
11. Kelley D.E.: Effects of weight loss on glucose homeostasis in NIDDM. *Diabetes Rev.* 1995; 3: 366–377.
12. Pi-Sunyer F.X.: A review of long-term studies evaluating the efficacy of weight loss in ameliorating disorders associated with obesity. *Clin. Ther.* 1996; 18: 1006–1035.
13. Lefébvre P.J., Scheen A.J.: Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1992; 44 (supl. 3): 29–38.
14. Scheen A.J., Lefébvre P.J.: Managing the obese diabetic patient. W: *Progress in Obesity Research 94*. Angel A. red. London, J. Libbey, 1995; 661–669.
15. Lefébvre P.J., Scheen A.J.: Improving the action of insulin. *Clin. Invest. Med.* 1995; 18: 340–347.
16. Scheen A.J.: Aggressive weight reduction treatment in the management of type 2 diabetes. *Diabetes Metab.* 1998; 23: 116–123.
17. Lean M.E.J., Powrie J.K., Anderson A.S., Garthwaite P.H.: Obesity, weight loss and prognosis in type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 1990; 7: 228–233.
18. Alberti K.G.M.M., Gries F.A., Jervell J., Krans H.M.J. for the European NIDDM Policy Group: A desktop guide for the management of non-insulin-dependent diabetes mellitus (NIDDM): an update. *Diabet. Med.* 1994; 11: 899–909.
19. Williams G.: Management of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Lancet* 1995; 343: 95–100.
20. Riddle M.C.: Tactiw for type II diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1997; 26: 659–677.
21. Franz M.J.: Lifestyle modifications for diabetes management. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1997; 26: 499–510.
22. American Diabetes Association: Position Statement. Nutrition recommendations and principles for people with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1998; 21 (supl. 1): S32–S35.
23. Gautier J.F., Scheen A., Lefébvre P.J.: Exercise in the management of non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus. *Int. J. Obesity.* 1995; 19 (supl. 4): S58–S61.
24. American Diabetes Association: Position Statement. Diabetes mellitus and exercise. *Diabetes Care* 1998; 21 (supl. 1): S40–S44.
25. Scheen A.J., Desai C., Lefébvre P.J.: Therapy for obesity today and tomorrow. *Baillieres. Clin. Endocrinol. Metab.* 1994; 8: 705–727.
26. Manning R.M., Jung R.T., Leese G.P., Newton R.W.: The comparison of four weight reduction strategies aimed at overweight diabetic patients. *Diabet. Med.* 1995; 12: 409–415.
27. Goldstein D.J.: Beneficial health effects of modest weight loss. *Int. J. Obesity* 1992; 16: 397–415.
28. Bosello O., Armellini F., Zamboni M., Fitchet M.: The benefits of modest weight loss in type II diabetes. *Int. J. Obesity* 1997; 21 (supl.1): S10–S13.
29. Wing R.R., Koeske R., Epstein L.H., Nowalk M.P., Gooding W., Becker D.: Long-term effects of modest weight loss in type II diabetic patients. *Arch. Intern. Med.* 1987; 147: 1749–1753.
30. Amatruda J.M., Richeson J.F., Welle S.L., Brodows R.G., Lockwood D.H.: The safety and efficacy of a controlled low-energy (very-low-calorie) diet in the treatment of non-insulin-dependent diabetes and obesity. *Arch. Intern. Med.* 148: 873–877.
31. Henry R.R., Gumbiner B.: Benefits and limitations of very-low-calorie diet therapy in obese NIDDM. *Diabetes Care* 1991; 14: 802–823.
32. Kelley D.E., Wing R., Buonocore C., Sturis J., Polonsky K., Fitzsimmons M.: Relative effects of calorie restriction and weight loss in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1993; 77: 1287–1293.
33. Wing R.R., Blair E.H., Bonomi P., Marcus M.D., Watanabe R., Bergman R.N.: Caloric restriction per se is a significant factor in improvement in glycemic control and insulin sensitivity during weight loss in obese NIDDM patients. *Diabetes Care* 1994; 17: 30–36.
34. Pontiroli A.E., Calderara A., Pacchioni M., Cassisa C., Pozza G.: Weight loss reverses secondary failure of oral hypoglycaemic agents in obese non-insulin-dependent diabetic patients independently of the duration of the disease. *Diabete Metab.* 1993; 19: 30–35.
35. Bouchard C., Despres J.-P., Tremblay A.: Exercise and obesity. *Obesity Res.* 1993; 1: 133–147.
36. Gudat U., Berger M., Lefébvre P.J.: Physical activity, fitness and non-insulin-dependent (type II) diabetes mellitus. W: *Physical Activity, Fitness and Health*. Bouchard C., Shephard R.J., Stephens T. red. Champaign, IL, Human Kinetics, 1994; 669–683.
37. Blonk M.C., Jacobs M.A.J.M., Biesheuvel E.H.E., Weeda-Mannak W.L., Heine R.J.: Influences on weight loss in type 2 diabetic patients: little long-term benefit from group behaviour therapy and exercise training. *Diabet. Med.* 1994; 11: 449–457.
38. Bray G.A., Ryan D.H.: Drugs used in the treatment of obesity. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 83–103.
39. Scheen A.J., Lefébvre P.J.: Pharmacological treatment of obesity. Present status. *Int. J. Obesity* 1999; 23 (supl. 1): 47–53.
40. Carpenter M.A., Bodansky H.J.: Drug treatment of obesity in type II diabetes mellitus. *Diabet. Med.* 1990; 7: 99–104.
41. Scheen A.J., Lefébvre P.J.: Pharmacological treatment of the obese diabetic patient. *Diabete Metab.* 1993; 19: 547–559.
42. Kosmiski L., Eckel R.H.: Anorectic agents in non-insulin dependent diabetes mellitus. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 1997; 4: 36–39.
43. Scheen A.J.: Anti-obesity drugs in the treatment of NIDDM. *Int. Diabetes Monitor.* 1997; 9: 1–8.
44. Willey K.A., Molyneux L.M., Overland J.E., Yue D.K.: The effects of dexfenfluramine on blood glucose control in patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 1992; 9: 341–343.
45. Stewam G.O., Stein G.R., Davis T.M., Findlates P.: Dexfenfluramine in type II diabetes: effect on weight and diabetes control. *Med. J. Aust.* 1993; 158: 167–169.
46. Willey K.A., Molyneux L.M., Yue D.K.: Obese patients with type 2 diabetes poorly controlled by insulin and metformin: effects of adjunctive dexfenfluramine therapy on glycaemic control. *Diabet. Med.* 1994; 11: 701–704.
47. Marks S.S., Moore N.R., Clark M.L., Strauss B.J.G., Hockaday T.D.R.: Reduction of visceral adipose tissue and improvement of metabolic indices: effect of dexfenfluramine in NIDDM. *Obesity Res.* 1996; 4: 1–7.
48. Chow C.-C., Ko G.T.C., Tsang L.W.W., Yeung V.T.F., Chan J.C.N., Cockram C.S.: Dexfenfluramine in obese Chinese NIDDM patients. A placebo-controlled investigation of the effects on body weight, glycemic control, and cardiovascular risk factors. *Diabetes Care* 1997; 20: 1122–1127.
49. Gray D.S., Fujioka K., Devine W., Bray G.A.: Fluoxetine treatment in the obese diabetic. *Int. J. Obesity* 1992; 16: 193–198.
50. Connolly V.M., Gallagher A., Kesson C.M.: A study of fluoxetine in obese elderly patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 1995; 12: 416–418.
51. O’Kane M., Wiles P.G., Wales J.K.: Fluoxetine in the treatment of obese type 2 diabetic patients. *Diabet. Med.* 1994; 11: 105–110.

52. Breum L., Bjerre U., Bak J.F., Jacobsen S., Astrup A.: Long-term effects of fluoxetine on glycemic control in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus or glucose intolerance: influence on muscle glycogen synthase and insulin receptor kinase activity. *Metabolism* 1995; 44: 1570–1576.
53. Daubresse J.C., Kolanowski J., Krzentowski G., Kutnowski M., Scheen A., Van Gaal L.: Usefulness of fluoxetine in obese non-insulin-dependent diabetics: a multicenter study. *Obesity Res.* 1996; 4: 391–396.
54. Pestell R.G., Crock P.A., Ward G.M., Alford F.P., Best J.D.: Fenfluramine increases insulin action in patients with NIDDM. *Diabetes Care* 1989; 12: 252–258.
55. Scheen A.J., Paolisso G., Salvatore T., Lefévre P.J.: Improvement of insulin-induced glucose disposal in obese patients with NIDDM after 1-wk treatment with d-fenfluramine. *Diabetes Care* 1991; 14: 325–332.
56. Glaser B., Raveh Y., Norynberg C., Berry E., Lavielle R., Nathan C., Cerasi E.: Acute and chronic effects of dexfenfluramine on glucose and insulin response to intravenous glucose in diabetic and non-diabetic obese subjects. *Diabetes Res.* 1992; 19: 165–176.
57. Proietto J., Thorburn A.W., Fabris S., Harrison L.C.: Effects of dexfenfluramine on glucose turnover in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 1994; 23: 127–134.
58. Potter van Loon B.J., Radder J.K., Frölich M., Krans H.M.J., Zwinderman A.H., Meinders A.E.: Fluoxetine increases insulin action in obese nondiabetic and obese non-insulin-dependent diabetic individuals. *Int. J. Obesity* 1992; 16: 79–85.
59. Maheux P., Ducros F., Bourque J., Garon J., Chiasson J.-L.: Fluoxetine improves insulin sensitivity in obese patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus independently of weight loss. *Int. J. Obesity* 1997; 21: 97–100.
60. Connolly H.M., Crary J.L., McGoon M.D., Hensrud D.D., Edwards B.S., Edwards W.D., Schaff H.V.: Valvular heart disease associated with fenfluramine-phenfluramine. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 581–588.
61. Curfman G.D.: Diet pills Redux. *N. Engl. J. Med.* 1997; 337: 629–630.
62. Lean M.E.J.: Sibutramine—a review of clinical efficacy. *Int. J. Obesity* 1997; 21 (supl. 1): S30–S36.
63. Vargars R., McMahon F.G., Jain A.K.: Effects of sibutramine (S) vs placebo (P) in NIDDM. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1994; 55: 188 (streszczenie).
64. Griffiths J., Brynes A.E., Frost G., Bloom S.R., Finer N., Jones S.P., Romanec F.M.: Sibutramine in the treatment of overweight non-insulin dependent diabetics. *Int. J. Obesity* 1995; 19 (supl. 2): 41 (streszczenie).
65. Shepherd G., Fitchet M., Kelly F.: Sibutramine: a meta-analysis of the change in fasting plasma glucose in patients with a high baseline fasting value ( $\geq 5.5$  mmol/l). *Int. J. Obesity* 1997; 21 (supl. 2): S54 (streszczenie).
66. Bates S.H., Turner S.L., Seager G.R., Jones R.B., Bailey C.J.: Sibutramine metabolite improves insulin sensitivity in muscle. *Diabetes* 1998; 47 (supl. 1): A315 (streszczenie).
67. Leutenegger M., Hanotin C., Thomas F., Leutenegger E.: Sibutramine in the treatment of obese patients presenting a risk of developing diabetes. *Int. J. Obesity* 1997; 21 (supl. 2): S55 (streszczenie).
68. Guerciolini R.: Mode of action of orlistat. *Int. J. Obesity* 1997; 21 (supl. 3): S12–S23.
69. Van Gaal L.F., Broom J.I., Enzi G., Toplak H., the Orlistat Dose-Ranging Study Group: Efficacy and tolerability of orlistat in the treatment of obesity. A 6-month dose-ranging study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1998; 54: 125–132.
70. Taylor T.: The effect of orlistat on glucose tolerance in obese nondiabetic individuals. *Diabetologia* 1997; 40 (supl. 1): A197 (streszczenie).
71. Robbins D.C.: Development of diabetes mellitus (DM) and IGT among the obese: the Orlistat studies. *Diabetes* 1998; 47 (supl. 1): A93 (streszczenie).
72. Hollander P.A., Elbein S.C., Hirsch I.B., Kelley D., McGill J., Taylor T., Weiss S.R., Crockett S.E., Kaplan R.A., Comstock J., Lucas C.P., Lodewick P.A., Canovatchel W., Chung J., Hauptman J.: 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.
73. Scheen A.J.: Drug treatment of non-insulin-dependent diabetes mellitus in the 1990s: achievements and future developments. *Drugs* 1997; 54: 355–368.
74. Scheen A.J., Lefévre P.J.: Oral antidiabetic agents: a guide to selection. *Drugs* 1998; 55: 225–236.
75. Groop L.C.: Sulfonylureas and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 737–754.
76. Lebovitz H.E., Melander A.: Sulfonylureas: basic aspects and clinical uses. W: *International Textbook of Diabetes Mellitus*. wyd. 2 Alberti K.G.M.M., Zimmet P., DeFronzo R.A., Keen H., red. Chichester, J. Wiley, 1997; 817–840.
77. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: United Kingdom Prospective Diabetes Study Group 24: A 6-year, randomized, controlled trial comparing sulfonylurea, insulin, and metformin therapy in patients with newly diagnosed type 2 diabetes that could not be controlled with diet therapy. *Ann. Intern. Med.* 1998; 128: 165–175.
78. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 16: Overview of 6 years' therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249–1258.
79. Bailey C.J.: Biguanides and NIDDM. *Diabetes Care* 1992; 15: 755–772.
80. Dunn C.J., Peters D.H.: Metformin. A review of its pharmacological properties and therapeutic use in non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Drugs* 1995; 49: 721–749.
81. Bailey C.J., Turner R.C.: Metformin. *N. Engl. J. Med.* 1996; 334: 574–579.
82. Davidson M.B., Peters A.L.: An overview of metformin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Am. J. Med.* 1997; 102: 99–110.
83. DeFronzo R.A., Goodman A.M., Multicenter Metformin Study Group: Efficacy of metformin in patients with noninsulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1995; 333: 541–549.
84. Nagi D.K., Yudkin J.S.: Effects of metformin on insulin resistance, risk factors for cardiovascular disease, and plasminogen activator inhibitor in NIDDM subjects. *Diabetes Care* 1993; 16: 621–629.
85. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352: 854–865.
86. Balfour J.A., McTavish D.: Acarbose an update of its pharmacology and therapeutic use in diabetes mellitus. *Drugs* 1993; 46: 1025–1054.
87. Tan M.-H.:  $\alpha$ -Glucosidase inhibitors in the treatment of diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 1997; 4: 48–55.
88. Scheen A.J.: Clinical efficacy of acarbose in the treatment of diabetes: a critical review of controlled trials. *Diabetes Metab.* 1998; 24: 311–320.
89. Chiasson J.L., Josse R.G., Hunt J.A., Palmason C., Rodger N.W., Ross S.A., Ryan E.A., Tan M.H., Wolever T.M.S.: The efficacy of acarbose in the treatment of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus: a multicenter controlled clinical trial. *Ann. Intern. Med.* 1994; 121: 928–935.
90. Holman R., Cull C., Turner R., for UKPDS Study Group: Acarbose improves glycaemic control over three years in type 2 diabetes. *Diabetes* 1998; 47 (supl. 1): A93 (streszczenie).
91. William-Olsson T.:  $\alpha$ -Glucosidase inhibition in obesity. *Acta Med. Scand.* 1985; 706 (supl.): 1–39.
92. William-Olsson T., Krotkiewski M., Sjöström L.: Relapse-reducing effects of acarbose after weight reduction in severely obese subjects. *J. Obesity Weight Regul.* 1985; 4: 20–32.



93. Saltiel A.R., Olefsky J.M.: Thiazolidinediones in the treatment of insulin resistance and type II diabetes. *Diabetes* 1996; 45: 1661–1669.
94. Henry R.R.: Thiazolidinediones. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1997; 26: 553–573.
95. Kaneko T.: Troglitazone (CS-045): a new antidiabetic agent. *Horm. Metab. Res.* 1997; 29: 203–213.
96. Spencer C.M., Markham A.: Troglitazone. *Drugs* 1997; 54: 89–101.
97. Nolan J.J., Ludvik B., Beersden P., Joyce M., Olefsky J.M.: Improvement in glucose tolerance and insulin resistance in obese subjects treated with troglitazone. *N. Engl. J. Med.* 1994; 331: 1188–1193.
98. Kumar S., Boulton A.J.M., Beck-Nielsen H., Berthezene F., Muggo M., Persson B., Spinas G.A., Donoghue S., Lettis S., Stewart-Long P., and the Troglitazone Study Group: Troglitazone, an insulin action enhancer, improves metabolic control in NIDDM patients. *Diabetologia* 1996; 39: 701–709.
99. Inzucchi S.E., Maggs D.G., Spollett G.R., Page S.L., Rife F.S., Walton V., Shulman G.I.: Efficacy and metabolic effects of metformin and troglitazone in type II diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 867–872.
100. Watkins P.B., Whitcomb R.W.: Hepatic dysfunction associated with troglitazone. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 916–917.
101. Genuth S.: Insulin use in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13: 1240–1264.
102. Tumer R.C., Holman R.R.: Insulin use in NIDDM. Rationale based on pathophysiology of disease. *Diabetes Care* 1990; 13: 1011–1020.
103. Scheen A.J.: Insulin therapy in the treatment of NIDDM. *IDF Bull.* 1996; 41: 16–18.
104. Hayward R.A., Manning W.G., Kaplan S.H., Wagner E.H., Greenfield S.: Starting insulin therapy in patients with type 2 diabetes. Effectiveness, complications, and resource utilization. *JAMA* 1997; 278: 1663–1669.
105. Pontiroli A.E.: Is insulin the only treatment for obese NIDDM patients poorly controlled by oral hypoglycemic agents? (Letter). *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1998; 83: 2215.
106. Duysinx B., Scheen A.J., Paquot N., Daubresse Ch., Castillo M., Lefebvre P.J.: Effects of insulin therapy in insulin-requiring type 2 diabetic patients. *Acta Clin. Belg.* 1993; 48: 352 (streszczenie).
107. Yki-Jarvinen H., Ryysy L., Kauppila M., Kujansuu E., Lahti J., Marjanen T., Niskanen L., Rajala S., Salo S., Seppala P., Tulokas T., Viikari J., Taskinen M.-R.: Effects of obesity on the response to insulin therapy in noninsulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1997; 82: 4037–4043.
108. Chen Y.-D.L., Reaven G.M.: Insulin resistance and atherosclerosis. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 331–342.
109. Colwell J.A.: Should we use intensive insulin therapy after oral agent failure in type II diabetes? *Diabetes Care* 1996; 19: 896–898.
110. Edelman S.V., Henry R.R.: Insulin therapy for normalizing glycosylated hemoglobin in type II diabetes. *Diabetes Rev.* 1995; 3: 308–334.
111. Scheen A.J., Paquot N., Triches K., Luyckx F., Letiexhe M., Lefebvre P.J.: Traitement ultime du diabete de type 2: insulinothérapie intensive ou chirurgie baratrique? W: *Journées de Diabetologie de l'Hôtel-Dieu*. Paris, Flammarion Medecine-Sciences, 1998; 81–97.
112. Scheen A.J., Castillo M.J., Lefebvre P.J.: Combination of oral antidiabetic drugs and insulin in the treatment of non-insulin-dependent diabetes. *Acta Clin. Belg.* 1993; 48: 259–268.
113. Johnson J.L., Wolf S.L., Kabadi U.M.: Efficacy of insulin and sulfonylurea combination therapy in type II diabetes. A meta-analysis of the randomized placebo-controlled trials. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 259–264.
114. Yki-Jarvinen H., Kauppila M., Kujansuu E., Lahti J., Marjanen T., Niskanen L., Rajala S., Ryysy L., Salo S., Seppala P., Tulokas T., Viikari J., Karjalainen J., Taskinen M.-R.: Comparison of insulin regimens in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1992; 327: 1426–1433.
115. Golcy A., Guillet-Dauphine N., Fendel A., Juge C., Assal J.P.: The insulin-sparing effect of metformin in insulin-treated diabetic patients. *Diabetes Metab. Rev.* 1995; 211 (supl. I): S63–S67.
116. Daniel J.R., Hagmeyer K.O.: Metformin and insulin: is there a role for combination therapy? *Ann. Pharmacother.* 1997; 31: 474–480.
117. Giugliano D., Quattraro A., Consoli G., Minei A., Ceriello A., De Rosa N., D'Onofrio F.D.: Metformin for obese, insulin-treated diabetic patients: improvements in glycaemic control and reduction of metabolic risk factors. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1993; 44: 107–112.
118. Aviles-Santa L., Sinding J., Raskin P.: The effects of metformin in poorly controlled insulin-treated type 2 diabetes mellitus. *Diabetes* 1998; 47 (supl. I): A89 (streszczenie).
119. Bergenstal R., Johnson M., Whipple D., Noller D., Boyce K., Roth L., Upham P., Fish L., Debold R.: Advantages of adding metformin to multiple dose insulin therapy in type 2 diabetes. *Diabetes* 1998; 47 (supl. I): A89 (streszczenie).
120. Schwartz S., Raskin P., Fonseca V., Graveline J.F., for the Troglitazone and Exogenous Insulin Study Group: Effect of troglitazone in insulin-treated patients with type II diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 1998; 338: 861–866.
121. Coniff R.F., Shapiro J.A., Seaton T.B., Hoogwerf B.J., Hunt J.A.: A double-blind placebo-controlled trial evaluating the safety and efficacy of acarbose for the treatment of patients with insulin-requiring type II diabetes. *Diabetes Care* 1995; 18: 928–932.
122. Kelley D.E., Magner J., Krol A., Taylor T.: Efficacy and safety of acarbose in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with insulin therapy. *Diabetes* 1998; 47 (supl. I): A89 (streszczenie).
123. Van der Wal P.S., Scheen A., Van Gaal L., Schmitt H., Heine R.J., and SWIM Study Group: Efficacy of bedtime NPH insulin alone as compared to combination with metformin and/or glipizide in NIDDM patients with secondary failure to oral hypoglycemic agents. *Diabetes* 1996; 45 (supl. 2): 286A (streszczenie).
124. Arnaud O., Nathan C.: Antiobesity and lipid-lowering agents with antidiabetic activity. W: *New Antidiabetic Drugs*. Bailey C.J., Flatt P.R. red. Nishimura, Japan, Smith-Gordon, 1990; 133–142.
125. Reaven G.M. red.: Insulin resistance, hyperinsulinemia and diabetes. Contribution of benfluorex. *Diabetes Metab. Rev.* 1993; 9 (supl. 1): S1–S72.
126. Giustina A., Rocca I., Romanelli G., Zuccato F., Giustina G.: Effects of benfluorex on glucose tolerance, metabolite control, beta-cell secretion, and peripheral sensitivity to insulin in obese type II diabetic patients on a body weight-maintaining diet. *Curr. Ther. Res.* 1989; 45: 332.
127. Cavallo-Perin P., Estivi P., Boine L., Galletti R., Pacini G., Cobelli C., Pagano G.: Benfluorex and blood glucose control in non-insulin-dependent diabetic patients. *J. Endocrinol. Invest.* 1991; 14: 109–113.
128. Bianchi R., Bongers V., Bravenboer B., Erkelens D.W.: Effects of benfluorex on insulin resistance and lipid metabolism in obese type II diabetic patients. *Diabetes Care* 1993; 16: 557–559.
129. Pontiroli A.E., Pacchioni M., Piatti P.M., Cassisa C., Camisasca R., Pozna G.: Benfluorex in obese noninsulin dependent diabetes mellitus patients poorly controlled by insulin: a double blind study versus placebo. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 3727–3732.
130. Laakso M., Lehto S.: Epidemiology of macrovascular disease in diabetes. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 294–315.
131. Lithell H.O.L.: Effect of antihypertensive drugs on insulin, glucose, and lipid metabolism. *Diabetes Care* 1991; 14: 203–209.
132. Torlone E., Rambotti A.M., Perriello G., Botta G., Santeusano F., Bruneto P., Bolli G.B.: ACE-inhibition increases hepatic and extrahepatic sensitivity to insulin in patients with type II (non-insulin-dependent) diabetes mellitus and arterial hypertension. *Diabetologia* 1991; 34: 119–125.
133. Ravid M., Lang R., Rachmani R., Lishner M.: Long-term renoprotective effect of angiotensin-converting enzyme inhibition in non-insulin-dependent diabetes mellitus. A 7-year follow-up study. *Arch. Intern. Med.* 1996; 156: 286–289.

134. Stein P.P., Black H.R.: Drug treatment of hypertension in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1991; 14: 425-448.
135. Garg A., Grundy S.M.: Diabetic dyslipidemia and its therapy. *Diabetes Rev.* 1997; 5: 425-433.
136. Taskinen M.-R.: Triglyceride is the major atherogenic lipid in NIDDM. *Diabetes Metab. Rev.* 1997; 13: 93-98.
137. Paolisso G., Sgambato S., De Riu S., Gambardella A., Verza M., Varricchio M., D'Onofrio F.: Simvastatin reduces plasma lipid levels and improves insulin action in elderly, non-insulin-dependent diabetics. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1991; 40: 27-31.
138. Pydrala K., Pedersen T.E., Kjekshus J., Faergeman O., Olsson A.G., Thorgeirsson G., and the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Group: Cholesterol lowering with simvastatin improves prognosis of diabetic patients with coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; 20: 614-620.
139. American Diabetes Association: Consensus Statement. The pharmacological treatment of hyperglycemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1995; 18: 1510-1518.
140. Lebovitz H.E.: Stepwise and combination drug therapy for the treatment of NIDDM. *Diabetes Care* 1994; 17: 1542-1544.
141. Workshop Proceedings: Gastrointestinal control of glycaemia. *Diabet. Med.* 1996; 13 (supl. 5): S1-S48.
142. Willms B., Werner J., Holst J.J., Orskov C., Creutzfeldt W., Nauck M.A.: Gastric emptying, glucose responses, and insulin secretion after liquid test meal: effects of exogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1)-(7-36)amide in type 2 (noninsulin-dependent) diabetic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1996; 81: 327-332.
143. Thompson R.G., Gottlieb A., Organ K., Koda J., Kisicki J., Kolterman O.G.: Pramlintide: a human amylin analog; reduced postprandial plasma glucose, insulin, and C-peptide concentrations in patients with type 2 diabetes. *Diabet. Med.* 1997; 14: 547-555.
144. Thompson R.G., Pearson L., Schoenfeld S.L., Kolterman O.G., and the Pramlintide in Type 2 Diabetes Group: Pramlintide, a synthetic analog of human insulin, improves the metabolite profile of patients with type 2 diabetes using insulin. *Diabetes Care* 1998; 21: 987-993.
145. Toft-Nielsen M.-B., Madsbad S., Holst J.J.: The effect of continuous subcutaneous infusion of GLY-1 on blood glucose and appetite in NIDDM patients. *Diabetes* 1998; 47 (supl. 1): A100 (streszczenie).
146. Boden G.: Role of fatty acids in the pathogenesis of insulin resistance and NIDDM. *Diabetes* 1997; 45: 3-10.
147. Hotamisligil G.S., Spiegelman B.M.: Tumor necrosis factor- $\alpha$ : a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994; 43: 1271-1278.
148. Hotamisligil G.S., Peraldi P., Spiegelman B.M.: The molecular link between obesity and diabetes. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes* 1996; 3: 16-23.
149. Ofei F., Hurel S., Newkirk J., Sopwith M., Taylor R.: Effects of an engineered human anti-TNF- $\alpha$  antibody (CDP571) on insulin sensitivity and glycemic control in patients with NIDDM. *Diabetes* 1996; 45: 881-885.
150. Scheen A.J., Castillo M.J., Paquot N., Lefebvre P.J.: No effect of neutralization of TNF- $\alpha$  on insulin-mediated glucose disposal in obese insulin-resistant subjects. *Diabetologia* 1996; 39 (supl. I): A153 (streszczenie).
151. Meier A.H., Cincotta A.H., Lowell W.C.: Timed bromocriptine administration reduces body fat stores in obese subjects and hyperglycemia in type II diabetics. *Experientia* 1992; 48: 248-253.
152. Cincotta A.H., Meier A.H.: Bromocriptine (Ergoset) reduces body weight and improves glucose tolerance in obese subjects. *Diabetes Care* 1996; 19: 667-670.
153. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Gastrointestinal surgery for severe obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1992; 55: 615S-619S.
154. Long S.D., O'Brien K., MacDonald K.G., Leggett-Frazier N., Swanson M.S., Pories W.J., Caro J.F.: Weight loss in severely obese subjects prevents the progression of impaired glucose tolerance to type II diabetes. A longitudinal intervention study. *Diabetes Care* 1993; 17: 372-375.
155. Sjöström C.D., Lissner L., Sjöström L.: Relationships between weight change, body composition and incidence of cardio-vascular risk factors. *Int. J. Obesity* 1996; 20 (supl. 4): 95 (streszczenie).
156. Pories W.J., MacDonald K.G., Flickinger E.G., Dohm G.L., Sinha M.K., Barakat H.A., May H.J., Khazanie P., Swanson M.S., Morgan E., Leggett-Frazier N., Long S.D., Brown B.M., O'Brien K., Caro J.F.: Is type II diabetes mellitus (NIDDM) a surgical disease? *Ann. Surg.* 1992; 215: 633-643.
157. Pories W.J., Swanson M.S., MacDonald K.G., Long S.B., Morris P.G., Brown B.M., Barakat H.A., deRamon R.A., Israel G., Dolezal J.M., Dohm L.: Who would have thought it? An operation proves to be the most effective therapy for adult-onset diabetes mellitus. *Ann. Surg.* 1995; 222: 339-352.
158. Desai C.: A critical review of a personal series of 1000 gas troplasties. *Int. J. Obesity* 1995; 19 (supl. 3): 556-560.
159. Letiexhe M.R., Scheen A.J., Gerard P.L., Desai C., Lefebvre P.J.: Post-gastroplasty recovery of ideal body weight normalizes glucose and insulin metabolism in obese women. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1995; 80: 364-369.
160. Luyckx F.H., Scheen A.J., Desai C., Dewe W., Gielen J.E., Lefebvre P.J.: Effects of gastroplasty on body weight and related biological abnormalities in morbid obesity. *Diabetes Metab.* 1998; 24: 355-361.
161. Ackerman N.B.: Observations on the improvements in carbohydrate metabolism in diabetic and other morbidly obese patients after jejunoileal bypass. *Surgery* 1981; 152: 581-586.
162. Herbst C.A., Hughes T.A., Gwynne J.T., Buckwalter J.A.: Gastric bariatric operation in insulin-treated adults. *Surgery* 1984; 95: 209-214.
163. Kellum J.M., Kuemmerle J.F., O'Dorisio T.M., Rayford P., Martin D., Engle K., Wolf L., Sugerman H.J.: Gastrointestinal hormone to meals before and after gastric bypass and vertical banded gastroplasty. *Ann. Surg.* 1990; 211: 763-771.
164. Deitel M., Sidhu P.S., Stone E.: Effect of vertical banded gastroplasty on diabetes in the morbidly obese. *Obesity Surg.* 1991; 1: 113-114 (streszczenie).
165. Tourniaire J., Fimbel S., Penet D., Czyba-Gaultier C., Simean A., Thivolet C., Teboul F.: Traitement de l'obésité évcré par gastroplastie verticale calibrée. 55 observations. *Presse Med.* 1995; 24: 259-262.
166. MacDonald K.G., Long S.D., Swanson M.S., Brown B.M., Morris P., Dohm G.L., Pories W.J.: The gastric bypass operation reduces the progression and mortality on non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Gastrointest. Surg.* 1997; 1: 213-220.
167. Gleysteen J.J., Barboriak J.J., Sasse E.A.: Sustained coronary-risk-factor reduction after gastric bypass for morbid obesity. *Am. J. Clin. Nutr.* 1990; 57: 774-778.
168. Pories W.J., Caro J.F., Flickinger E.G., Meelheim H.D., Swanson M.S.: The control of diabetes mellitus (NIDDM) in the morbidly obese with the Greenville gastric bypass. *Ann. Surg.* 1987; 206: 316-323.
169. Jensen K., Mason E.E., Scott D.H.: Changes in the postoperative hypoglycemic and anti-hypertensive medication requirements in morbidly obese diabetic patients after vertical banded gastroplasty. *Obesity Surg.* 1991; 1: 114 (streszczenie).
170. Smith S.C., Edwards C.B., Goodman G.N.: Changes in diabetic management after Roux-en-Y gastric bypass. *Obesity Surg.* 1996; 6: 345-350.
171. Scopinaro N., Adami G.F., Marinari G., Camerini G., Gianetta E., Friedman D., Traverso E., Baschieri G., Simonelli A.: The effect of biliopancreatic diversion on glucose metabolism. *Obesity Surg.* 1997; 7: 296-297 (streszczenie).
172. Pories W.J., MacDonald K.G. Jr., Morgan E.J., Sinha M.K., Dohm G.L., Swanson M.S., Barakat H.A., Khazanie P.G., Leggett-Frazier N., Long S.D., O'Brien K.F., Caro J.F.: Surgical treatment of obesity and its effect on diabetes: 10-y follow-up. *Ann. J. Clin. Nutr.* 1992; 55: 582S-585S.

