Leczenie otyłości u pacjentów z cukrzycą typu 2

Igor Pasek¹, Lidia Wiska¹, Patrycja Kopytko¹, Bolesław Banach¹

¹Katedra i Zakład Fizjologii, Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Methods of treatment of obesity in patients with type 2 diabetes

The twenty-first century is a continuation of the global obesity epidemic that started in the twentieth century. According to the World Health Organization (WHO), currently the number of deaths due to overweight or obesity exceeds the number of deaths due to malnutrition. The data also show a progressive increase in obesity in the Polish population. In the WOBASZ (Multicenter National Health Survey) (2005) and WOBASZ 2 (Multicenter National Health Survey II) (2015) studies, there is an upward trend in obesity in our population. Long-term abdominal obesity is associated with many negative complications, it is the cause of the development of insulin resistance, which results in disorders of carbohydrate and lipid metabolism, which in the long term may lead to the development of chronic diseases, such as type 2 diabetes mellitus (T2DM). For this reason, methods of effective obesity treatment in overweight/obese patients with already diagnosed type 2 diabetes mellitus (T2DM) are being sought. Among obese patients who are diagnosed with comorbidities, combating the obesity epidemic should rely on a multimodal approach. It is extremely important that the treatment strategy should include both elements of behavioral methods, such as modification of eating habits and introduction of physical activity to everyday life, as well as pharmacological therapy and, in extreme cases, bariatric surgery. The implementation of diet therapy and reducing the amount of adipose tissue with a simultaneous increase in muscle mass result not only in improved well-being but also in the compensation of metabolic disorders, which is an invaluable support for pharmacotherapy. This article is a review of currently available drugs for the treatment of diabetes with beneficial effects in terms of weight loss and weight-loss drugs, which, despite the lack of antihyperglycemic effect, can be used as supplementary preparations in the treatment of obese patients with diagnosed type 2 diabetes (T2DM).

Keywords: obesity, diabetes type 2, metformin, GLP-1 analogs, orlistat.

Adres do korespondencji

Patrycja Kopytko, Al. Powstańców
Wielkopolskich 72, 70-111 Szczecin, Polska;
e-mail: patrycja.kopytko@pum.edu.pl

Źródła finansowania

Praca finansowana w ramach programu
Ministra Nauki i Szkolnictwa Wyższego
pod nazwą „Regionalna Inicjatywa Doskonałości”
w latach 2019–2022 [NR 002/RID/2018/19].

Konflikt interesów

Nie istnieje konflikt interesów.

Otrzymano: 2021.06.23

Zaakceptowano: 2021.09.09

Opublikowano on-line: 2021.09.16

DOI

10.32383/farmopol/142112

ORCID

Igor Pasek (ORCID iD: 0000-0002-0346-9985)

Lidia Wiska (ORCID iD: 0000-0001-9610-3407)

Patrycja Kopytko (ORCID iD: 0000-0002-8147-6419)

Bolesław Banach (ORCID iD: 0000-0003-3627-1171)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie,
na licencji CC BY NC
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

Wprowadzenie

Zgodnie z definicją Światowej Organizacji Zdrowia (ang. *World Health Organisation*, WHO) otyłość definiowana jest jako stan charakteryzujący się zwiększeniem masy ciała poprzez wzrost ilości tkanki tłuszczowej (u mężczyzn powyżej 25%, u kobiet powyżej 30% masy ciała) spowodowany hipertrofią lub/i hiperplazją adipocytów. W zależności od lokalizacji nadmiaru tkanki tłuszczowej możemy wyróżnić otyłość brzuszną (centralną) oraz otyłość pośladkowo-udową (gynoidalną) [1]. W XXI w. otyłość jest jednym z głównych globalnych problemów zdrowotnych. WHO informuje, że obecnie liczba zgonów z powodu nadwagi i otyłości przewyższa liczbę zgonów spowodowanych niedożywieniem. Epidemia otyłości jest procesem postępującym. Badania jasno wskazują, że wśród mieszkańców krajów europejskich, nadwaga i otyłość występują u ponad połowy z nich (53,1%) [2]. Również w populacji polskiej badania WOBASZ (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia) (2005) oraz WOBASZ II (Wieloośrodkowe Ogólnopolskie Badanie Stanu Zdrowia II) (2015) wskazują na postępujący wzrost liczby osób z nadwagą oraz otyłością. W badaniu WOBASZ II częstość występowania otyłości wynosiła 24,4% u mężczyzn i 25,0% u kobiet. Częstość występowania nadwagi – 43,2% u mężczyzn i 30,5% u kobiet. Otyłość brzuszną (WHR ≥ 102 cm u mężczyzn lub ≥ 88 cm u kobiet) stwierdzono u 32,2% mężczyzn i 45,7% kobiet [3]. Z kolei dane Eurostatu z lat 2008–2017 pokazują wzrost częstości występowania nadwagi z 54% do 56% i nieznaczny wzrost występowania otyłości z 16,4% do 16,9% wśród osób dorosłych w Polsce [4]. Długotrwała otyłość brzuszna przyczynia się do rozwoju insulinooporności, czego skutkiem są zaburzenia metabolizmu węglowodanów oraz kwasów tłuszczowych. Prowadzi to do hiperglikemii i dyslipidemii, które z kolei, w dłuższej perspektywie, sprzyjają rozwojowi chorób przewlekłych, tj. cukrzycy typu 2 (T2DM).

Patogeneza cukrzycy typu 2 i otyłości

W patogenezie T2DM możemy wyróżnić dwa główne czynniki – upośledzenie metabolizmu glukozy oraz insulinooporność. Oba z nich obserwowane są na długo przed pojawieniem się jawnej hiperglikemii. Powstanie insulinooporności jest ściśle związane z wystąpieniem otyłości. W przypadku otyłych pacjentów dochodzi do zwiększenia uwalniania wolnych kwasów tłuszczowych (ang. *free fatty acids*, FFA) z tkanki tłuszczowej, co prowadzi do upośledzenia zarówno wątrobowego, jak i mięśniowego wychwytu glukozy. Ponadto nadmiar wolnych kwasów tłuszczowych

jest wykorzystywany w procesie biosyntezy ATP, w którym dochodzi do powstania reaktywnych form tlenu, które z kolei uszkadzają struktury komórki. Otyłość prowadzi również do zwiększonej produkcji metabolitów zapalnych, tj. TNF-alfa (ang. *tumor necrosis factor α*), IL-6 (ang. *interleukin-6*) czy rezystyny, których działanie prowadzi do indukcji przewlekłego procesu zapalnego w tkance tłuszczowej oraz zmniejsza wrażliwość tkanek na insulinę. Wynikiem tego jest narastająca hiperinsulinemia, która prowadzi do hamowania lipolizy i stymulacji lipogenezy, co z kolei doprowadza do przekształcenia nadmiaru wolnych kwasów tłuszczowych w triglicerydy i magazynowanie ich w tkance tłuszczowej, co prowadzi do rozwoju nadwagi i otyłości, a w dalszej konsekwencji cukrzycy [5, 6]. Warto podkreślić, że proces insulinooporności nie jest związany jedynie z T2DM. Coraz częściej opisuje się występowanie zmniejszenia wrażliwości tkanek na insulinę u chorych na cukrzycę typu 1 (ang. *Type 1 Diabetes Mellitus*, T1DM) w okresie dojrzewania wskutek zwiększonej w tym okresie produkcji hormonów działających antagonistycznie do insuliny, tj. hormonów płciowych czy hormonu wzrostu [7].

Strategie w leczeniu otyłości u pacjentów z cukrzycą

W związku z nieustannie postępującą epidemią otyłości należy zastosować wielodyscyplinarne strategie postępowania w przypadku pacjentów otyłych, u których współwystępują inne choroby przewlekłe, np. cukrzyca. Zaliczyć do nich możemy metody behawioralne obejmujące zmianę nawyków żywieniowych, zwiększenie aktywności fizycznej, leczenie farmakologiczne, a także chirurgię bariatryczną.

Zmiana nawyków żywieniowych

Przestrzeganie diety jest jednym z filarów skutecznej terapii T2DM. Cele terapeutyczne przy stosowaniu dietoterapii obejmują osiągnięcie i utrzymanie optymalnej masy ciała, prawidłowych wartości glikemii oraz odpowiedniego profilu lipidowego [8]. Często zmiana nawyków żywieniowych jest jednym z pierwszych manewrów terapeutycznych wprowadzanych u otyłych pacjentów z cukrzycą. Należy jednak pamiętać, że w tej grupie osiągnięcie i utrzymanie prawidłowej masy ciała może być trudne dla chorych ze względu na konieczność długoterminowego przestrzegania zaleceń dietetycznych [8]. Z tego powodu ordynując terapię trzeba ustalić realne i rozsądne cele lecznicze. Podstawowym założeniem terapii jest więc utrzymanie optymalnej kontroli metabolicznej cukrzycy przy jednoczesnej powolnej

redukcji masy ciała w granicach 0,5–1 kg masy ciała na tydzień [9]. Badania podają, że najbardziej efektywną dietą w przypadku otyłych pacjentów z cukrzycą jest dieta niskokaloryczna o prawidłowym bilansie mikro- i makroskładników, uwzględniająca indywidualne preferencje żywieniowe pacjenta [8, 9]. Pozwala to na długotrwałe wytrwanie w diecie i w konsekwencji osiągnięcie kontroli metabolicznej choroby. W przypadku tej diety należy ograniczyć do minimum spożycie potraw tłustych i słodkich oraz zwiększyć możliwie spożycie produktów takich jak chude mięso, ryby czy warzywa. Dodatkowo należy ograniczyć spożycie soli do maksymalnie 6 g/dobę [8, 9]. Osoby otyłe z cukrzycą powinny również pić ok. 2l napojów niesłodzonych dziennie oraz unikać alkoholu [8].

Aktywność fizyczna

Wysiłek fizyczny jest istotnym elementem wspomagającym terapię behawioralną oraz farmakologiczną u pacjentów otyłych z T2DM. Rekompozycja ciała pod postacią redukcji ilości tkanki tłuszczowej oraz zwiększenia masy mięśniowej odpowiada nie tylko za poprawę kontroli psychofizycznej, ale również przyczynia się do korekcji zaburzeń metabolicznych – poprawa profilu lipidowego, lepsza kontrola glikemii oraz zmniejszenie insulinooporności. Forma zalecanego wysiłku fizycznego powinna być dostosowana do indywidualnych możliwości oraz preferencji pacjenta. Najczęściej zaleca się ćwiczenia dynamiczno-statyczne, które łączą wysiłek aerobowy z ćwiczeniami siłowymi. W przypadku pacjentów młodych, bez istotnych przeciwwskazań, można zalecić regularny intensywny wysiłek fizyczny. Warto jednak pamiętać o uprzednim przeszkoleniu pacjenta w zakresie efektu glikemicznego wywołanego określonym rodzajem wysiłku fizycznego (wysiłek tlenowy/oporowy/interwałowy) [10]. Najbardziej uniwersalną, polecaną niezależnie od wieku, formą wysiłku aerobowego jest nordic walking lub szybki spacer 3–5 razy w tygodniu (łącznie 150 min tygodniowo) [10, 11]. Ćwiczenia statyczne wykonywane przez pacjenta powinny być realizowane z umiarkowaną intensywnością. Ich zadaniem powinno być wzmocnienie gorsetu mięśniowego tułowia oraz mięśni kończyn. Kolejnym zaleceniem jest redukcja czasu pozostawania w pozycji siedzącej. Przyjmuje się, że korzyść glikemiczną można odnieść zmniejszając czas przebywania w pozycji siedzącej bez przerwy dłuższej niż 30 min [11].

Leczenie farmakologiczne

Leczenie farmakologiczne, stosowane jest jako uzupełnienie dietoterapii połączonej ze zwiększeniem aktywności fizycznej. Zgodnie z wytycznymi

NIH (ang. *National Institute of Health*) wskazaniem do włączenia farmakoterapii u pacjentów otyłych z cukrzycą jest BMI ≤ 30 kg/m² lub BMI > 27 kg/m², przy współistnieniu chorób związanych z otyłością, tj. nadciśnieniem tętniczym oraz zaburzeniami gospodarki lipidowej. W sytuacji gdy stosowanie terapii behawioralnej przez 3 miesiące do 6 miesięcy nie przynosi oczekiwanych efektów pod postacią redukcji wyjściowej masy ciała o przynajmniej 5%, należy włączyć farmakoterapię [12]. Obecnie w leczeniu cukrzycy u pacjentów otyłych stosuje się zarejestrowane leki: metforminę, analogi GLP-1, inhibitory SGLT-2. Porównanie najważniejszych leków stosowanych w redukcji masy ciała u pacjentów chorujących na T2DM zamieszczono w **tabeli 1**.

Pochodne biguanidów – metformina

Metformina jest lekiem zaliczanym do grupy pochodnych biguanidów. Mechanizm działania leku jest wielokierunkowy i polega między innymi na hamowaniu glukoneogenezy w wątrobie i mięśniach szkieletowych oraz zwiększeniu obwodowej wrażliwości zarówno na egzogenną, jak i endogenną insulinę. Oprócz tego pojawiają się doniesienia, które wskazują, że metformina wpływa również modulując na ośrodki regulacji apetytu w podwzgórzu oraz na mikroflorę jelitową [9, 16]. Do najczęściej występujących działań niepożądanych podczas stosowania leku zaliczono zaburzenia żołądkowo-jelitowe [11, 13]. Należy dodać, że metformina, ze względu na mechanizm usuwania jej z organizmu, nie powinna być stosowana u pacjentów z niewydolnością nerek – GFR (ang. *glomerular filtration rate*) poniżej 60 ml/min/1,73 m² [9]. Metformina jest zarejestrowana jako lek pierwszego rzutu w leczeniu T2DM. Warto wspomnieć, że coraz częściej jest również wykorzystywana w leczeniu T1DM u pacjentów ze współwystępującą nadwagą lub otyłością. Zgodnie z wytycznymi AACE (ang. *American Association of Clinical Endocrinologists*) i ACE (ang. *American College of Endocrinology*) z 2016 r., metformina jest również zalecana u pacjentów otyłych, u których występują objawy stanu przedcukrzycowego lub insulinooporności, które nie poddają się leczeniu poprzez modyfikację stylu życia oraz inne dopuszczone leki odchudzające [11, 13]. Insulinooporność definiowana jest jako stan zmniejszonego działania insuliny na tkanki docelowe, pomimo prawidłowego lub podwyższonego stężenia insuliny we krwi. Do jej rozpoznania stosuje się między innymi test tolerancji insuliny, metodę supresji endogennej insuliny oraz tzw. klamrę metaboliczną, zwaną również „klempem” insulinowym. Stanem przedcukrzycowym nazywamy sytuację kliniczną, w której stwierdza się występowanie

Tabela 1. Porównanie leków wpływających na redukcję masy ciała stosowanych u pacjentów z T2DM.

Table 1. Comparison of drugs that reduce body weight used in patients with T2DM.

Nazwa leku	Rejestracja w leczeniu pacjentów z T2DM	Rejestracja w leczeniu otyłych pacjentów bez T2DM	Mechanizm działania	Wykazana utrata wagi	Najczęstsze działania niepożądane	Dodatkowe korzyści wynikające ze stosowania leku:	Uwagi
Metformina	FDA (1998)	–	Zmniejszenie glukoneogenezy wątrobowej. Zwiększenie obwodowej wrażliwości na insulinę	2,7 kg/4 lata*/ 2,1 kg/3 lata** [13]	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	Korzystne działanie w prewencji chorób sercowo-naczyniowych	
Agoniści GLP-1	FDA (2010), EMA (2009)*	FDA (2014), EMA (2015)*	Agonista receptora GLP-1	5,9 kg/rok [16–18]	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty)	Obniżenie poziomu LDL, cholesterolu całkowitego i tri glicerydów, wzrost poziomu HDL	* Liraglutyd
Inhibitory SGLT-2	FDA (2014), EMA (2012)**	–	Indukcja cukromoczu poprzez blokowanie białka SGLT-2 w kanalikule proksymalnym	Podczas stosowania dapaglifozyny – 3,2 kg/24 tyg. [21, 22]	Zakażenia układu moczowego – głównie o etiologii grzybiczej; zwiększone uczucie pragnienia	Zmniejszenie częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych	**Dapaglifozyna
Orlistat	–	FDA (1999), EMA (1998)	Hamowanie lipazy trzustkowej	2,9–3,4 kg/rok [30, 31]	Biegunki tłuszczowe	Obniżenie SBP i RBP oraz zmniejszenie poziomu LDL i triglicerydów	
Naltrexon/ Bupropion	–	FDA (2014), EMA (2015)	Długodziałający antagonist receptorów opioidowych/ Hamowanie wychwytu zwrotnego noradrenaliny (NA) oraz dopaminy (DA)	4,8% masy ciała/rok [16]	Zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty); bóle głowy; zawroty głowy		
Fentermina/ Topiramata	–	FDA (2012)	Sympatykomimetyk/ działanie przeciwdrgawkowe, redukcja apetytu	6,6–8,6 kg/rok [16]	Bezsennaść; zawroty głowy		
Lorcaseryna	–	FDA (2012)	Aktywacja podwzgórzowych receptorów 5-HT _{2C}	3,2–3,6 kg/rok [16]	Bóle głowy; zawroty głowy; wymioty	Redukcja SBP i RBP, redukcja poziomu cholesterolu całkowitego i LDL	

* wg. badania Kahn'a; ** wg. badania DPP

* acc. Kahn research; ** acc. DPP tests

nieprawidłowej glikemii na czczo (ang. *impaired casting glucose*, IFG), na poziomie 100–125 mg/dl i/lub nieprawidłowej tolerancji glukozy (ang. *impaired glucose tolerance*, IGT) rozpoznawanej przy poziomie glikemii w przedziale 140–199 mg/dl w 120 minucie 75g OGTT. Ze względu na korzystne efekty stosowania metforminy u otyłych pacjentów z T2DM zaczęto poszukiwać możliwości zastosowania leku w leczeniu otyłości u pacjentów, u których nie rozpoznano wcześniej T2DM. Do tej pory prowadzone były liczne badania, których wyniki okazały się niejednoznaczne. W trwającym 29 tygodni badaniu, przeprowadzonym przez grupę Metformin Study Group, wykazano statystycznie istotny spadek masy ciała o ok. 3,8 kg w grupie pacjentów stosujących metforminę i brak istotnych zmian w grupie pacjentów stosujących pochodne sulfonilomocznika.

W badaniu DPP (ang. *Diabetes Prevention Program Outcomes Study*) wykazano, że przyjmowanie metforminy w leczeniu przewlekłym sprzyja redukcji tkanki tłuszczowej, a w konsekwencji redukcji masy ciała. Grupa leczona metforminą osiągnęła średni spadek masy ciała na poziomie 1,9 kg (2%). Warto podkreślić, że osiągnięte rezultaty były ściśle związane z przestrzeganiem zaleceń terapeutycznych. Pacjenci przestrzegający zalecenia osiągnęli zmniejszenie masy ciała na poziomie średnio 3,1 kg (3,5%). Dodatkowo, u tych pacjentów zmniejszeniu uległ obwód talii. Zmiany te w sposób trwały utrzymywały się przez cały okres 7 letniej obserwacji. W badaniu Kahn'a stwierdzono spadek masy ciała u pacjentów leczonych metforminą na średnim poziomie 2,7 kg [13]. Pomimo tego pojawiło się kilka badań, podczas których nie udało się wykazać działania

wspomagającego utratę masy ciała przy stosowaniu metforminy. Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*) nie zdecydowała się zatwierdzić metforminy jako preparatu odchudzającego.

Agoniści GLP1

Receptory GLP-1 (GLP-1r) występują w wielu miejscach organizmu ludzkiego. Ich obecność wykazano między innymi w komórkach wysp trzustkowych, ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, nerkach oraz płucach. Glukagonopodobny peptyd 1 (GLP-1), inaczej nazywany hormonem inkretynowym, jest produkowany w jelitach jako odpowiedź na dostarczaną do przewodu pokarmowego glukozę. Jego mechanizm działania polega na zwiększeniu wydzielania insuliny oraz spowolnieniu opróżniania żołądka, co przekłada się na przedłużenie okresu odczuwania sytości oraz zmniejszenia łaknienia. Dodatkowo pobudza ośrodek sytości w podwzgórzu, co doprowadza do zmniejszenia ilości spożywanych płynów oraz pokarmów. Agoniści GLP-1, do których należą liraglutyd, eksenatyd czy semaglutyd, wykorzystuje się w leczeniu T2DM. Dzięki mechanizmowi działania ich zastosowanie jest szczególnie wskazane u otyłych pacjentów chorujących na T2DM [14]. Do najczęstszych działań niepożądanych należą zaburzenia żołądkowo-jelitowe pod postacią nudności oraz wymiotów [9]. Badania kliniczne wykazały, że u pacjentów stosujących liraglutyd zaobserwowano średnią roczną, dodatkową redukcję masy ciała o średnio 5,3–5,5 kg w porównaniu z placebo [16–18]. W badaniu SUSTAIN-6 wykazano, że stosowanie semaglutylu prowadzi do redukcji masy ciała – w zależności od dawki u pacjentów stwierdzono redukcję masy ciała o 4,3 kg (przy dawce 1 mg) oraz o 2,9 kg (przy dawce 0,5 mg) [14, 15]. Warto podkreślić, że stosowanie leków z grupy agonistów GLP-1 było związane również z innymi korzyściami metabolicznymi takimi jak: obniżenie poziomu LDL, cholesterolu całkowitego oraz triglicerydów. Zaobserwowano także

zwiększenie poziomu HDL [14, 16–18]. Wykazano również, że stosowanie analogów GLP-1 jest korzystne u pacjentów z podwyższonym ryzykiem sercowo-naczyniowym [15].

Inhibitory SGLT-2

Inhibitory sodozależnego kotransportera 2 glukozy (SGLT-2) są stosowane w leczeniu T2DM. Do przedstawicieli inhibitorów SGLT-2 możemy zaliczyć np. dapagliflozynę, kanagliflozynę, empagliflozynę czy ertugliflozynę. Ich mechanizm działania polega na blokowaniu białka SGLT-2 w kanaliku proksymalnym nerki, indukując w ten sposób diurezę osmotyczną i natriurezę zależną od stężenia glukozy. Co ciekawe, w wyniku nasilenia cukromoczu, w którym pośredniczą leki z grupy, następuje utrata około 60–100 g glukozy, co przekłada się na utratę około 200–300 kcal dziennie [19, 20]. W związku z mechanizmem działania, najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi są zakażenia układu moczowego o etiologii grzybiczej. Warto również podkreślić, że stosowanie inhibitorów SGLT-2 niesie za sobą dodatkowe korzyści metaboliczne w postaci zmniejszenia częstości występowania incydentów sercowo-naczyniowych. Zarówno FDA, jak i EMA (ang. *European Medicines Agency*) zatwierdziły inhibitory SGLT-2 do leczenia T2DM. Żadna z agencji nie dokonała rejestracji tej grupy leków w leczeniu otyłości przy braku współwystępowania T2DM. Porównanie poszczególnych inhibitorów SGLT-2 w zakresie redukcji masy ciała zostało zobrazowane w tabeli 2.

Dapagliflozyna

Dapagliflozyna była pierwszym inhibitorem SGLT-2, który został zatwierdzony przez EMA (2012) i FDA (2014) do leczenia pacjentów z T2DM. Badania kliniczne wykazały, że u takich pacjentów przyjmowanie dapagliflozyny w dawce 10 mg dziennie wiązało się z utratą masy ciała w przedziale 2,7–3,2 kg [21, 22]. W kilku badaniach sprawdzono działanie dapagliflozyny zarówno

Tabela 2. Porównanie utraty masy ciała u pacjentów z/bez cukrzycy typu drugiego stosujących Inhibitory SGLT-2.

Table 2. Comparison of weight loss in patients with / without diabetes mellitus type 2 using SGLT-2 inhibitors.

Inhibitor SGLT-2	Dawka	Utrata masy ciała w grupie pacjentów chorujących na cukrzycę typu 2	Utrata masy ciała w grupie pacjentów niechorujących na cukrzycę	Uwagi
Dapagliflozyna	10 mg [22, 24]	3,2 kg przez 24 tygodnie [21,22]	3 kg przez 12 tygodni* [23, 24]	*Przy zastosowaniu 10mg Dapagliflozyny w skojarzeniu z 2 mg eksenatu 5,7 kg przez 52 tygodnie [24]
Kanagliflozyna	100–300 mg [25,26]	2,5–4kg [25]	1,9–2,8 kg* [26]	*w zależności od zastosowanej dawki: 1,9 kg – 50 mg, 2,8 kg – 100 mg, 2,4 kg – 300 mg [25, 26]
Empagliflozyna	10–25 mg [31]	2,1–2,5 kg przez 24–104 tygodni [31]	–	
Ertugliflozyna	5–15 mg [28]	2,7–3,7 kg przez 52 tygodnie [28]	–	

w monoterapii, jak i w skojarzeniu jej z innymi środkami odchudzającymi u osób nie chorujących na T2DM. W jednym z badań u osób otyłych bez rozpoznanej T2DM zastosowano skojarzoną terapię dapagliflozyny z eksenatydem, uzyskując średni spadek masy ciała o 4,5 kg w ciągu 24 tygodni. Dalsza obserwacja wykazała, że średnia utrata wagi po 52 tygodniach wyniosła ok. 5,7 kg [23, 24].

Kanagliflozyna

Kanagliflozyna została dopuszczona przez EMA (2013) oraz FDA (2013) do stosowania u pacjentów z rozpoznaną T2DM. Badania kliniczne wykazały, że w tej grupie badanej przyjmowanie kanagliflozyny umożliwiło redukcję masy ciała na poziomie 2,5–4 kg [25]. Podobnie jak w przypadku dapagliflozyny, przeprowadzono badania oceniające wpływ kanagliflozyny na redukcję masy ciała u pacjentów otyłych bez współistnienia T2DM. W 12 tygodniowej obserwacji odnotowano średni spadek masy ciała o 1,9 kg przy dawce 50 mg, 2,8 kg przy dawce 100 mg oraz 2,4 kg przy dawce 300 mg leku [26]. W innym badaniu oceniano skuteczność terapii skojarzonej kanagliflozyny z fenterminą u otyłych pacjentów bez współistnienia T2DM. W 26-tygodniowej obserwacji wykazano redukcję masy ciała na poziomie 7,3 kg przy stosowaniu obu leków jednocześnie, 1,9 kg przy stosowaniu kanagliflozyny w monoterapii oraz 4,1 kg przy zastosowaniu fenterminy w monoterapii [27].

Empagliflozyna

Empagliflozyna uzyskała rejestrację w leczeniu T2DM przez FDA i EMA w 2014 r. Badania kliniczne wykazały, że skojarzona terapia empagliflozyny z metforminą lub pochodną sulfonilomocznika wiązało się z utratą masy ciała o 2,1–2,5 kg.

Ertugliflozyna

Ertugliflozyna została zatwierdzona przez FDA (2017) oraz EMA (2018) w leczeniu T2DM. Badania wykazały, że dodatkową korzyścią metaboliczną podczas jej stosowania u tej grupy pacjentów była redukcja masy ciała w przedziale 2,7–3,7 kg podczas 52 tygodniowej obserwacji [28].

Leki wpływające na redukcję masy ciała nie mające działania przeciwcukrzycowego

W leczeniu pacjentów otyłych chorujących na cukrzycę zainteresowanie budzą również leki wspomagające redukcję masy ciała przy braku jednoczesnego działania antyhiperglikemicznego. W chwili pisania niniejszego artykułu do preparatów zaakceptowanych przez FDA oraz EMA w leczeniu otyłości należą orlistat oraz preparat łączący naltrekson z bupropionem.

Dodatkowo FDA dopuszcza stosowanie lorcaseryny oraz skojarzoną terapię fenterminą i topiramatem u pacjentów otyłych nie chorujących na T2DM.

Orlistat

Orlistat jest lekiem należącym do grupy selektywnych inhibitorów lipaz wytwarzanych w przewodzie pokarmowym. Miejscem działania leku jest światło przewodu pokarmowego. Jego mechanizm działania polega na zmniejszeniu wchłaniania tłuszczów, co w konsekwencji prowadzi do zmniejszenia dostarczanych organizmowi kalorii. Dzieje się tak, ponieważ zahamowanie lipaz jest przyczyną zahamowania hydrolizy spożytych triglicerydów do FFA, które fizjologicznie ulegałyby wchłanianiu w jelicie. Wskazania do jego stosowania obejmują pacjentów z otyłością ($BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$) oraz nadwagą ($BMI \geq 28 \text{ kg/m}^2$) przy współistnieniu dodatkowych czynników ryzyka (np. nadciśnienie, cukrzyca, hiperlipidemia) lub bez dodatkowych czynników ryzyka. W przypadku pacjentów otyłych jednocześnie chorujących na cukrzycę, zmniejszenie masy ciała umożliwia uzyskanie lepszej kontroli metabolicznej, czego skutkiem może być redukcja dawek stosowanych doustnych leków przeciwcukrzycowych i/lub insuliny. Badania wskazują, że stosowanie orlistatu powoduje zmniejszenie wchłaniania tłuszczu o około 25–30% [29]. Ponadto wykazano, że długotrwałe jego stosowanie spowodowało u otyłych pacjentów utratę średnio 3,1 kg masy ciała. Warto podkreślić, że oprócz redukcji masy ciała stosowanie tego leku niesie za sobą dodatkowe korzyści metaboliczne, tj. obniżenie ciśnienia skurczowego (średnio o 1,12 mmHg) [30] i rozkurczowego krwi (1,07 mmHg) [30, 31] oraz poprawę parametrów gospodarki lipidowej (zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL oraz stężenia triglicerydów) [30, 31].

Naltrekson/bupropion

Naltrekson należy do długo działających selektywnych antagonistów opioidowych o nieznacznej komponentce agonistycznej. Mechanizm jego działania polega na kompetycyjnym wiązaniu się z receptorami zlokalizowanymi w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym, blokując dostęp egzogennym opioidom do tych receptorów. Bupropion natomiast blokuje wychwyt zwrotny noradrenaliny (ang. *noradrenaline*, NA) oraz dopaminy (ang. *dopamine*, DA). Jest również antagonistą receptorów nikotynowych. W skojarzeniu leki te zwiększają uczucie sytości poprzez zwiększenie stężenia hormonu stymulującego melanocyty (ang. *melanocyte-stimulating hormone*, MSH). Skutkiem tych

działań jest zmniejszenie spożywania pokarmów oraz zwiększenie wydatku energetycznego [32]. Preparat złożony z naltreksonu oraz bupropionu został zatwierdzony przez EMA oraz FDA w leczeniu otyłości, który w Polsce dostępny jest od 2016 r. W badaniach zaobserwowano dodatkową roczną redukcję masy ciała średnio o 4,39 kg w porównaniu z placebo [16]. Najczęściej notowane objawy uboczne to nudności, bóle oraz zawroty głowy [32].

Fentermina/topiramata

Fentermina należy do grupy sympatykomimetyków. Jej działanie polega na zmniejszaniu apetytu poprzez stymulację uwalniania noradrenaliny w podwzgórzu. Topiramata jest natomiast pochodną fruktopiranozy, która wykazuje działanie przeciwdrgawkowe. Mechanizm działania leku nie jest do końca poznany. W leczeniu otyłości został wprowadzony ze względu na obserwację redukcji masy ciała pacjentów, u których topiramata był stosowany jako lek przeciwdrgawkowy. Połączenie fenterminy i topiramatu w badaniu randomizowanym z próbą kontrolną spowodowały redukcję masy ciała o średnio 9,1 kg [16]. Ze względu na niekorzystny wpływ fenterminy na układ krążenia oraz topiramatu na funkcje poznawcze, EMA nie zgodziła się na dopuszczenie leku do użycia w leczeniu otyłości [33]. Preparat jest stosowany w USA. Został dopuszczony do użytku przez FDA w 2012 r. [34]. Obecnie w Polsce preparat nie jest dopuszczony do obrotu.

Lorcaseryna

Mechanizm działania lorcaseryny polega na aktywowaniu receptorów 5-HT_{2C} w podwzgórzu, co prowadzi do zahamowania apetytu. Lek przyjmowany przewlekle zmniejsza spożycie pokarmu i wywołuje uczucie sytości [35]. Stosowanie lorcaseryny wiąże się z dodatkową roczną utratą masy ciała w przedziale 3,2–3,6 kg oraz poprawą parametrów metabolicznych, w tym ciśnienia tętniczego (skurczowego o średnio 0,61 mmHg; rozkurczowego o średnio 0,49 mmHg) i lipidów (cholesterolu całkowitego o 0,35 mmol/L oraz cholesterolu LDL o 0,35 mmol/L) [35]. W systematycznym przeglądzie randomizowanych, kontrolowanych badań z użyciem lorcaseryny odnotowano średnią utratę masy ciała na poziomie 3,1 kg [16]. Lek został zatwierdzony przez FDA w leczeniu otyłości (BMI > 30 kg/m²) lub nadwagi (BMI 27 kg/m²) ze współistniejącymi chorobami (np. nadciśnienie, cukrzyca, dyslipidemia) [16]. Ze względu na działania niepożądane (np. bóle i zawroty głowy, nudności), lek nie uzyskał rejestracji przez EMA. Obecnie w Polsce preparat nie jest dopuszczony do obrotu.

Metody chirurgiczne leczenia otyłości u pacjentów z cukrzycą

Wytoczne NIH wskazują, że operacje bariatryczne należy rozważyć u pacjentów z BMI > 40 kg/m² lub BMI > 35 kg/m² przy współistnieniu poważnych powikłań zdrowotnych związanych z masą ciała, np. T2DM [36]. Warto podkreślić, że wytoczne pochodzą z 1991 r., gdy operacje bariatryczne przeprowadzane były klasycznymi metodami. Obecnie zabiegi tego typu przeprowadzane są głównie metodami laparoskopowymi. Z tego powodu zaczęto rozważać rozszerzenie kryteriów włączenia pacjentów z BMI 30–35 kg/m² do operacji bariatrycznych jako metod leczenia otyłości. Stanowisko ASMBS (ang. *American Society for Metabolic and Bariatric Surgery*) z 2018 r. oraz IFSO (ang. *International Federation for the Surgery of Obesity and Metabolic Disorders*) z 2014 r. wskazują, że pacjenci z BMI 30–35 kg/m² nie powinni być wykluczani z możliwości operacji bariatrycznej jedynie na podstawie kryterium BMI [37]. Co więcej, pacjenci z otyłością 1. stopnia, którzy nie są w stanie osiągnąć odpowiedniego zmniejszenia masy ciała, po rozsądnym okresie leczenia niechirurgicznego, powinni zostać poddani operacji bariatrycznej [37]. Procedury bariatryczne prowadzą do zmniejszenia początkowej masy ciała o 15–30% (w zależności od metody), a w 45–95% umożliwiają także uzyskanie remisji cukrzycy [38]. Do przeprowadzanych operacji bariatrycznych należą przewiązanie żołądka opaską regulowaną (ang. *adjustable gastric banding*, AGB), wyłączenie żołądkowe techniką Roux-Y (ang. *Roux-en-Y Gastric Bypass*, RYGB), rękawowa resekcja żołądka (ang. *sleeve gastrectomy*, SG) oraz wyłączenie żółciowo-trzustkowe z przełączeniem dwunastnicy (ang. *biliopancreatic diversion with duodenal switch*, BPD-DS). Metaanaliza z 2019 r. wskazuje, że procedury bariatryczne są skuteczne zarówno z redukcji masy ciała, jak i kontroli T2DM. Procent EWL (ang. *excess weight loss*) dla procedur BPD-DS, RYGB, SG już w 6-miesięcznej obserwacji był wyższy niż w grupach kontrolnych. Ponadto, w obserwacji rocznej oraz dwuletniej wszystkie omawiane procedury bariatryczne wykazały wyższy procent EWL w porównaniu z grupami kontrolnymi. W metaanalizie wykazano również, że wszystkie wymienione procedury bariatryczne wykazały większą skuteczność wskaźnika remisji T2DM w porównaniu z grupami kontrolnymi zarówno w okresie wczesnym, jak i późniejszym. Skuteczność odsetków remisji w T2DM nie różniła się między procedurami BPD-DS, RYGB oraz SG [39]. Pomimo zalet procedur bariatrycznych, obawy budzą powikłania, które, w przypadku pacjentów z opisywanej grupy, stanowią często bardzo duże ryzyko operacyjne. Do powikłań

zaliczamy nieszczelność zespolenia (0,5–5%), krwawienie (1–2,4%), ześlizgnięcie lub nadżerka opaski (4–12,5%), tworzenie się kamieni żółciowych (22–71%), przepuklina (2,4–20%), niedobory witamin (9–43%) oraz żylną chorobę zakrzepowo-zatorową (0,17%) [40].

Perspektywy

W ostatnich latach nastąpił rozwój farmakoterapii otyłości oraz T2DM. Częstsze stosowanie analogów GLP-1 oraz inhibitorów SGLT-2 spowodowało osiągnięcie lepszej kontroli glikemii przy jednoczesnej redukcji masy ciała u pacjentów otyłych, a także redukcji ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych (inh. SGLT-2). Obecnie dużą nadzieję budzą prace nad wprowadzeniem semaglutynu (analog GLP-1) w formie doustnej. Poza tym trwają badania nad opracowaniem antagonisty receptora kanabinoidowego-1 o mniejszych właściwościach hydrofobowych w celu zmniejszenia przenikania przez barierę krew-mózg, co spowodowałoby możliwość zastosowania leku w terapii otyłości przy jednoczesnej redukcji powikłań psychiatrycznych. Kolejną, budzącą zainteresowanie grupą leków są agonści receptora 4 melanokortyny. Obecnie trwają badania kliniczne nad zastosowaniem setmelonatydu (agonista receptora 4 melanokortyny) w leczeniu otyłości.

Podsumowanie

Leczenie otyłości u pacjentów chorujących na cukrzycę jest poważnym wyzwaniem terapeutycznym XXI w. Niezwykle istotnym elementem terapii jest odpowiednio wczesne włączenie leczenia niefarmakologicznego pod postacią dietoterapii oraz wprowadzenia regularnego wysiłku fizycznego w życiu pacjenta. Wprowadzenie innowacyjnych grup leków (analogi GLP-1, inhibitory SGLT-2) przyczyniło się do rozwoju farmakoterapii, która umożliwiła uzyskanie lepszej kontroli glikemii oraz korzystnie wpłynęła na redukcję masy ciała u otyłych pacjentów z T2DM. Obecnie opracowywane są kolejne leki, których zastosowanie mogłoby przyczynić się do redukcji masy ciała zanim wystąpi konieczność zastosowania procedur inwazyjnych, tj. operacji bariatrycznych.

Piśmiennictwo

- World Health Organization: The challenge of obesity in the WHO European Region. Fact sheet EURO 2005; 13: 1–4.
- Marques A, Peralta M, Naia A, Loureiro N, De Matos MG. Prevalence of adult overweight and obesity in 20 European countries, 2014. *Eur J. Public Health*. 2018; 28(2): 295–300.
- Stepaniak U, Micek A, Waśkiewicz A, Bielecki W, et al. Prevalence of general and abdominal obesity and overweight among adults in

- Poland Results of the WOBASZ II study (2013–2014) and comparison with the WOBASZ study (2003–2005). *Pol Arch Intern Med*. 2016; 126(9): 662–671.
- European Commission. Statistics Eurostat. Obesity rate by body mass index (BMI). Dostęp 21.04.2021.
 - Zahorska-Markiewicz B, Holec M. Otyłość a cukrzyca. [W:] Sieradzki J (red.): Cukrzyca. Tom I. Via Medica, Gdańsk 2016: 210, 217.
 - Amiel SA, Caprio S, Sherwin RS, et al. Insulin resistance of puberty: a defect restricted to peripheral glucose metabolism. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72(2): 277–282.
 - Arslanian SA, Heil BV, Becker DJ, Drash AL. Sexual dimorphism in insulin sensitivity in adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 1991; 72(4): 920–926.
 - Franz MJ. Lifestyle modifications for diabetes management. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 1997; 26: 499–510.
 - Sami W, Ansari T, Butt NS, Hamid MRA. Effect of diet on type 2 diabetes mellitus: A review. *Int J Health Sci (Qassim)* 2017; 11(2): 65–71.
 - Zalecenia kliniczne dotyczące postępowania u chorych na cukrzycę 2016. Diabetologia Kliniczna 2016. Tom 5. Suplement A: Gumprecht J (red.). Via Medica, Gdańsk 2016: 10–13.
 - Romańska R, Franek E. Współczesne leczenie otyłości u pacjentów z cukrzycą. *Post N Med*. 2017; 2: 89–94.
 - Young JC. Exercise prescription for individuals with metabolic disorders. Practical considerations. *Sports Med*. 1995; 19(1): 43–54.
 - Yerevanian A, Soukas AA. Metformin: Mechanisms in Human Obesity and Weight Loss. *Curr Obes Rep*. 2019; 8(2): 156–164.
 - Garg V, Verma S, Connelly K. Mechanistic insights regarding the role of SGLT2 inhibitors and GLP1 agonist drugs on cardiovascular disease in diabetes. *Prog Cardiovasc Dis*. 2019; 62(4): 349–357.
 - Leiter LA, Bain SC., Hramiak I, et al. Cardiovascular risk reduction with once-weekly semaglutide in subjects with type 2 diabetes: a post hoc analysis of gender, age, and baseline CV risk profile in the SUSTAIN 6 trial. *Cardiovasc Diabetol*. 2019; 18: 73.
 - Singh AK, Singh R. Pharmacotherapy in obesity: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials of anti-obesity drugs. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2020; 13(1): 53–64.
 - Kazimierska I. Analogi GLP-1 zyskały wysoką pozycję w zaleceniach ADA/EASD (online) Dostępne w internecie: <https://pul-smedycyny.pl/analogi-glp-1-zyskaly-wysoka-pozycje-w-zaleceniach-ada-easd-956315>. Dostęp 21.04.2021.
 - Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020; 7: 41(2): 255–323.
 - List JF, Woo V, Morales E, Tang W, Fiedorek FT. Sodium-glucose cotransport inhibition with dapagliflozin in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2009; 32(4): 650–657.
 - Brown E, Wilding JPH, Barber TM, Alam U, Cuthbertson DJ. Weight loss variability with SGLT2 inhibitors and GLP-1 receptor agonists in type 2 diabetes mellitus and obesity: mechanistic possibilities. *Obes Rev*. 2019; 20(6): 816–828.
 - Ferrannini E, Ramos SJ, Salsali A, Tang W, List JF. Dapagliflozin monotherapy in type 2 diabetic patients with inadequate glycemic control by diet and exercise: a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Diabetes Care*. 2010; 33(10): 2217–2224.
 - Bailey CJ, Gross JL, Hennicken D, Iqbal N, Mansfield TA, List JF. Dapagliflozin add-on to metformin in type 2 diabetes inadequately controlled with metformin: a randomized, double-blind, placebo-controlled 102-week trial. *BMC Med*. 2013; 11: 43.
 - Lundkvist P, Sjöström CD, Amini S, Pereira MJ, Johnsson E, Eriksson JW. Dapagliflozin once-daily and exenatide once-weekly dual therapy: A 24-week randomized, placebo-controlled, phase II study examining effects on body weight and prediabetes in obese adults without diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(1): 49–60.
 - Lundkvist P, Pereira MJ, Katsogiannis P, Sjöström CD, Johnsson E, Eriksson JW. Dapagliflozin once daily plus exenatide once weekly in obese adults without diabetes: sustained reductions in body weight, glycaemia and blood pressure over 1 year. *Diabetes Obes Metab*. 2017; 19(9): 1276–1288.
 - Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(4): 372–382.
 - Bays HE, Weinstein R, Law G, Canovatchel W. Canagliflozin: effects in overweight and obese subjects without diabetes mellitus. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22(4): 1042–1049.

27. Hollander P, Bays HE, Rosenstock J, et al. Coadministration of canagliflozin and phentermine for weight management in overweight and obese individuals without diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care*. 2017; 40(5): 632–639.
28. Dagogo-Jack S, Liu J, Eldor R, et al. Efficacy and safety of the addition of ertugliflozin in patients with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with metformin and sitagliptin: the VERITAS SITA2 placebo-controlled randomized study. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(3): 530–540.
29. Caroline M. Apovian, Louis J. Aronne, Daniel H. Bessesen, Marie E. McDonnell, M. Hassan Murad, Uberto Pagotto, Donna H. Ryan, Christopher D. Still, Pharmacological Management of Obesity: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2015; 100(2): 342–362.
30. Orsolini L, Pompili S, Volpe U. The 'collateral side' of mood stabilizers: safety and evidence-based strategies for managing side effects. *Expert Opin. Drug Saf*. 2020; 19(11): 1461–1495.
31. Williams DM, Nawaz A, Evans M. Drug Therapy in Obesity: A Review of Current and Emerging Treatments. *Diabetes Ther*. 2020; 11: 1199–1216.
32. Sherman MM, Ungureanu S, Rey JA. Naltrexone/Bupropion ER (Contrave): Newly Approved Treatment Option for Chronic Weight Management in Obese Adults. *PT*. 2016; 41(3): 164–172.
33. European Medicines Agency. Odmowa przyznania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu dla leku Qsiva (fentermina/topiramatu). Wynik ponownej oceny. Dostępne w internecie: http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/Summary_of_opinion_-_Initial_authorisation/human/002350/WC500139215.pdf. Dostęp: 28.03.2021.
34. US Food and Drug Administration Home Page. FDA approves weight-management drug Qsymia. Dostępne w internecie: <http://www.fda.gov/NewsEvents/Newsroom/PressAnnouncements/ucm312468.htm>. Dostęp: 28.03.2021.
35. Chan EW, He Y, Chui CS, Wong AY, Lau WC, Wong IC. Efficacy and safety of lorcaserin in obese adults: a meta-analysis of 1-year randomized controlled trials (RCTs) and narrative review on short-term RCTs. *Obes Rev*. 2013; 14(5): 383–392.
36. Gastrointestinal surgery for severe obesity: National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement. *Am J Clin Nutr*. 1992; 55(2): 615S–619S.
37. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ*. 2013; 347: f5934.
38. Vetter ML, Ritter S, Wadden TA, Sarwer DB. Comparison of Bariatric Surgical Procedures for Diabetes Remission: Efficacy and Mechanisms. *Diabetes Spectr*. 2012; 25(4): 200–210.
39. Park CH, Nam SJ, Choi HS, et al. Comparative efficacy of bariatric surgery in the treatment of morbid obesity and diabetes mellitus: a systematic review and network meta-analysis. *Obes Surg*. 2019; 29(7): 2180–2190.
40. Ma IT, Madura JA. Gastrointestinal complications after bariatric surgery. *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 11(8): 526–535.