

Obez Hastalarda Tip 2 Diyabet Tedavisi *Type 2 Diabetes Treatment in Obese Patients*

Öz

Obezite tip 2 diyabet etiyopatogenezinde önemli bir faktördür ve obezitenin kontrolüyle prediyabetiklerde aşikar diyabete ilerleyişin geciktiği, diyabetik bireylerde ise glisemik kontrolün iyileştiği gösterilmiştir. Obez tip 2 diyabetik bireylerin tedavisinin yönetiminde hayat tarzı değişikliklerinin yanı sıra kullanılacak anti-diyabetik ajanlardan kilo kaybı sağlayanlar ön planda seçilmelidir. Ayrıca glisemik kontrolü kötü, diyabet ilişkili komorbiditeleri olan fazla kilolu bireylerde veya obezlerde klasik tip 2 diyabet tedavilerine ek olarak anti-obezite ajanları veya uygun hasta gruplarında bariyatrik cerrahi de kullanılan diğer yöntemlerdir.

Abstract

Obesity is an important factor playing a role in the etiopathogenesis of type 2 diabetes mellitus and it was shown that obesity management can delay the progression of pre-diabetes to overt diabetes and improve the glycaemic control of diabetic patients. Along with life style modification, anti-diabetic drugs that lead to weight loss should be preferred primarily in the management of obese type 2 diabetic patients. Moreover, anti-obesity medications and for selected patients, bariatric surgery may be used in combination with anti-diabetic drugs in overweight or obese patients who have poor glycaemic control and comorbidities related to diabetes.

Diabetes Mellitus, 21. yüzyılın en önemli tıbbi sorunlarından biridir. Uluslararası Diyabet Federasyonu (IDF)'nin 2015 verilerine göre tüm dünyada diyabet prevalansı %8.8 olup 415 milyon diyabetik hasta bulunmakta ve bu rakamın 2040 yılında 642 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (1). Ülkemizde de TURDEP-II verilerine göre diyabet oranı %13.7 olup son 12 yılda %90 oranında artmıştır (2). Tip 2 diyabetin sebebi multifaktoriyeldir ancak tip 2 diyabetiklerin %80'e varan oranlarda obez olduğu gözlenmiştir. Bu nedenle, son yıllarda başlı başına bir "hastalık" olarak kabul edilen obezitenin tip 2 diyabet etiyopatogenezinde önemli bir rolü olduğu düşünülmektedir (3). Bu konuyla ilgili yapılan çalışmalarda obezite kontrolünün prediyabetten aşikar diyabete ilerleyişi geciktirdiği gösterilmiştir (4-7). Bununla beraber, fazla kilolu ve obez tip 2 diyabetik hastalarda kilo kaybının glisemik kontrolü iyileştirdiği ve anti-diyabetik ilaç ihtiyacını azalttığı da gösterilmiştir (8, 9).

Tip 2 diyabet tedavisinde hayat tarzı değişiklikleri ilk basamakta yer alır ancak bu değişikliklerin uzun dönem kararlı bir şekilde devam ettirilmesi genellikle zordur ve birçok hasta hayat tarzı değişikliklerinin yanında farmakolojik tedaviye de ihtiyaç duyar.

Dr. Özlem HALİLOĞLU

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı

Yazışma Adresleri /Address for Correspondence:

İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Endokrinoloji, Metabolizma ve Diyabet Bilim Dalı, İstanbul

Tel/phone: +90 414 30 00

E-mail: ozlemasmaz@gmail.com

Anahtar Kelimeler:

Obezite, tip 2 diyabet, tedavi

Keywords:

Obesity, type 2 diabetes, treatment

Geliş Tarihi - Received
08/02/2017

Kabul Tarihi - Accepted
07/03/2017

Anti-diyabetik ajanların bazılarının kilo alımını arttırıcı etkileri olması sebebiyle obez tip 2 diyabetik hastaların tedavisi planlanırken seçilecek ajanların kilo üzerine etkisi de iyi sorgulanmalıdır.

Son yıllarda obez tip 2 diyabetik hastalarda glisemik kontrole de katkıda bulunan kilo kaybı yaratan farmakolojik ajanlar kullanılmaya başlanmıştır. Tüm bu tedavilere rağmen yeterli kilo ve glisemik kontrol sağlanamayan hastalarda bariyatrik cerrahi de tercih edilebilen başka bir yöntem olarak kabul görmektedir.

Bu derlemede obez tip 2 diyabetik hastalarda diyabet tedavisi yönetimi ve tercih edilen yöntemlerin obezite üzerine etkileri tartışılacaktır.

Hayat Tarzı Değişiklikleri

Diyabet tedavisinin yapı taşlarından biri hastaların daha sağlıklı vücut ağırlıklarıyla daha iyi hayat tarzında yaşamalarını sağlamaktır. Fazla kalori alımı ve sedanter yaşam insülin direncini arttıran 2 anahtar faktördür (3). Bu nedenle kişiye göre düzenlenmiş bir nütrisyon tedavisi ve arttırılmış fiziksel aktivite diyabet yönetiminde hayat tarzı değişikliklerinin en temel 2 ögesidir. Obez bireylerde kalori alımını azaltıp egzersizi arttırarak kilo kaybını sağlamak uygun bir strateji olarak kabul görmektedir. Diyabet ile ilgili yapılmış büyük ölçekli bazı çalışmalarda diyetle yağ miktarını düşürerek (Total kalorisinin %30'undan az) ve lifli gıda kullanımını arttırarak kilo verme ve düzenli fiziksel aktivite (en az günde 30 dakika veya haftada 150 dakika) ile pre-diyabetik bireylerde diyabet gelişme insidansının %58'e varan oranlarda azaldığı gösterilmiştir (4, 10). Bununla beraber, yapılan çalışmalarda fiziksel aktiviteyi arttırmanın insülin duyarlılığını ve beta hücre fonksiyonunu arttırdığı ve iyi düzenlenmiş bir diyet ile birlikte uygulandığında Tip 2 diyabet tedavisi yönetiminin başarılı olacağı gösterilmiştir (11). Ek olarak, kilo kaybı sadece glisemik kontrol üzerine değil, kan basıncı ve lipid parametreleri üzerine de olumlu etkiler göstermekte, bu hastalıklara yönelik tedavi ihtiyaçlarını azaltmakta ve bu etkiler kilo kaybının derecesiyle paralel olarak artmaktadır (12, 13).

Amerikan Diyabet Birliği (ADA)'nin 2017 önerilerine göre; fazla kilolu veya obez tip 2 diyabetiklerde diyet, fiziksel aktivite ve davranışsal tedavilerle vücut ağırlığının %5'inden fazla kilo kaybı sağlanmaya çalışılmalı, bu amaçla özellikle ilk 6 ay çok daha sıkı bir sistem ile günde 500-750kcal'lik bir enerji azaltılması hedeflenmelidir. Ayrıca kısa dönemli kilo kaybı hedeflerine ulaşan hastalarda uzun dönemde de kilo idame ettirici programlar uygulanmalıdır (7).

Farmakolojik Tedavi

Hayat tarzı değişiklikleri diyabet tedavisinin yapıtaşı olsa da diyet ve egzersize uzun vadede uyumda zorluklar yaşan-

makta ve hastaların yeniden kilo aldığı ve glisemik kontrollerinin bozulduğu gözlenmektedir (14, 15). Bu sebeple tip 2 diyabette tedavi hedeflerine ulaşmak için sıklıkla diyet ve egzersize ek olarak insülin direncini azaltıp beta hücre fonksiyonlarında iyileşme sağlayan farmakolojik ajanların kullanımına ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca obez tip 2 diyabetiklerde seçilecek anti-diyabetik ajanın kilo üzerine etkisini de tedavi sürecinde dikkat edilmesi gereken bir unsurdur.

Bu bölümde, obez tip 2 diyabetik hasta yönetiminde kullanılan anti-diyabetik ajanların yanı sıra aslında obeziteye yönelik olan ancak glisemik kontrol üzerine de olumlu etkileri olan ilaç tedavilerinden bahsedilecektir.

a) Tip 2 DM tedavisine yönelik farmakolojik ajanlar

Obez tip 2 diyabetik hastalarda diyabet tedavisinde ön planda kilo kaybı sağlayacak veya kilo üzerine nötral etkisi olacak farmakolojik ajanlar seçilmelidir.

Anti-diyabetik ajanlar arasında kilo kaybı yaratan ve tip 2 diyabetin başlangıç tedavisinde önerilen ajan metformindir. Metformin hepatik glukoneogenezi baskılayıp periferik glikoz alımını arttırarak insülin duyarlılığını arttırır. Bugüne kadar metforminin kilo üzerine etkisiyle ilgili yapılmış en uzun süreli çalışma olan Diabetes Prevention Program (DPP)'de 3 yıllık takipte metformin grubunun ortalama 2.9kg kilo kaybı olduğu ve kilo kaybı etkisinin 15 yıl kadar devam ettiği gösterilmiştir (16). Bu sebeple metformin, fazla kilolu veya obez tip 2 diyabetiklerin başlangıç tedavisinde iyi bir seçenektir.

Glukagon benzeri peptid-1 (GLP-1) agonistleri öğün ilişkili insülin sekresyonu sağlayıp post-prandiyal glikoz seviyesini düşüren inkretin analoglarıdır. Ayrıca mide boşaltmasını geciktirici ve bu sayede tokluk sağlayıcı etkileri de bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda bu ajanların pankreatik β hücre insülin sekresyonunu arttırmasının yanı sıra belirgin kilo kaybı etkilerinin de olduğu gösterilmiştir (17, 18). Ayrıca metformin üzerine ek olarak kullanıldığında, metformin-diğer ajan kombinasyonlarından daha iyi glisemik kontrol sağladığı gösterilmiştir (19). Buna karşılık diğer anti-diyabetik ajanlara göre daha yeni bir ajan olması ve pankreatik ve pankreas kanseri gibi olası yan etki profili sebebiyle tedaviye başlarken ve takiplerinde dikkatli olunmalıdır.

Sodyum-glikoz kotransporter-2 (SGLT-2) inhibitörleri (-gliflozinler,) böbrek proksimal tübüllerinde bulunan SGLT-2 taşıyıcısını inhibe ederek böbrekten glukoz geri emilimini engelleyip idrarda glikoz atılımını arttıran yeni bir anti-diyabetik ajan grubudur. 25 çalışmayı kapsayan bir meta-analizde Tip 2 diyabet tedavisinde kullanılan bu ajanların sadece glisemik kontrolde belirgin düzelme sağlamadığı, ayrıca kan basıncını düşürdüğü ve kilo kaybı etkisinin de olduğu gösterilmiştir (20). Bununla birlikte, metformine ek ola-

arak kullanıldığında kardiyovasküler birçok risk faktörlerini de düzelttiği saptanmıştır (21). Tüm bu bilgiler ışığında, çok yeni bir antidiyabetik tedavi grubu olan SGLT-2 inhibitörlerinin glisemik kontrol, kilo kaybı ve kan basıncı üzerine olan bu olumlu etkileri sebebiyle obez tip 2 diyabetik hastalarda ilgi çekici ve öne çıkan bir tedavi seçeneği olarak düşünülmektedir.

Dipeptidilpeptidaz (DPP-IV) inhibitörleri, GLP-1'i parçalayan enzim olan DPP-IV enzimini inhibe edip GLP-1 seviyesini arttırarak etki eder. Bu grup da post-prandiyal glukoz seviyesini düşürür ancak bu ajanların etkileri endojen GLP-1 sekresyonuna bağlı olduğundan DPP-IV inhibitörlerinin etkileri GLP-1 analogları kadar belirgin değildir. DPP-IV inhibitörlerinin kilo üzerine nötral etkisi vardır bu sebeple obez tip 2 diyabetiklerin tedavi yönetiminde ön planda glisemik kontrol amaçlı kullanılmaktadır.

Tip 2 diabetes mellitus tedavisinde kullanılan diğer bir grup olan tiazolidinedionların (pioglitazon) insülin duyarlılaştırıcı ve pankreas β hücre fonksiyonunu iyileştirici etkilerinin yanı sıra anti-aterojenik etkilerinin de olduğu ve kardiyovasküler riski azalttığı gösterilmiş, pre-diyabetten aşikar diyabete geçişi yavaşlattığı da bildirilmiştir (22). Tüm bu olumlu etkilerinin yanında pioglitazonun kilo aldırıcı etkisi saptanmış olup obez tip 2 diyabetiklerin tedavisinde metformin ve hayat tarzı değişiklikleri kombinasyonu ile glisemik kontrol sağlanamamış veya metformin kullanamayacak hastalarda 2. Basamak ilaç olarak kullanılması uygun görülmektedir (3).

Sülfonilüreler, tip 2 diyabet tedavisinde sık kullanılan insülin sekretogoglarıdır ancak hipoglisemi riski ve kilo aldırıcı etkileri sebebiyle obez tip 2 diyabetlilerin yönetiminde birinci basamakta tercih edilmesi önerilmemektedir.

İnsülin, yukarıda sayılan farmakolojik ajanlara rağmen glisemik kontrol hedeflerine ulaşamamış tip 2 diyabetik hastalarda kullanılan ajandır. Hipoglisemi ve kilo aldırıcı etkileri olan insülinin özellikle obezlerde bireyselleştirilmiş tedavi protokolü ile dikkatli kullanılması tercih edilmelidir.

b) Obeziteye yönelik ancak glisemik kontrol üzerine de olumlu etkileri olan ilaçlar

Obeziteye yönelik ilaçların esas kullanım amacı hastalarda düşük kalorili diyete uyumu kolaylaştırmak ve fizik aktivite gibi hayat tarzı değişikliklerine yardımcı olmaktır. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği (TEMĐ)'nin 2016 obezite tanı ve tedavi kılavuzunda obezitede farmakolojik tedavi endikasyonları:

1. VKİ ≥ 30 kg/m² olup diyet, egzersiz ve davranış değişikliği uygulamaları denendiği halde kilo kontrolü sağlanmayan olgular

2. VKİ 27-29.9 kg/m² düzeyinde olup komorbiditeleri (Tip 2 Diyabet, koroner arter hastalığı, serebrovasküler hastalık, hipertansiyon, dislipidemi) olan hastalar

3. VKİ 25 -29.9 kg/m² arasında olup bel çevresi; erkeklerde 94 cm, kadınlarda 80 cm veya üzerinde olan kişiler olarak belirlenmiştir (23).

Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından kullanımına izin verilmiş 5 grup anti-obezite ilaç bulunmaktadır. Bunlar bir lipaz inhibitörü olan "Orlistat", selektif serotonin reseptör agonisti grubundan "Lorcaserin", semptomatik amin anorektik/anti-epileptik kombinasyonu olan "Fentermin-topiramet", opioid antagonisti/antidepresan kombinasyonu olan "Naltrekson-bupropion" ve asillenmiş GLP-1 reseptör agonisti olan "Liraglutid"dir (7). ADA; kullanılan anti-obezite ilacı 3 ay içinde %5 kadar kilo kaybı sağlamamışsa veya ilacın güvenliği veya tolerabilitesi ile ilgili bir sorun olursa ilaç kesilmesini önermektedir (7). Bu tedavilerin kilo kaybının yanı sıra glisemik kontrol üzerine de olumlu etkileri olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (24-27). Ancak obezitenin ilaçla tedavisi ilaç etkinliğinin çok yüksek olmaması, düşük hasta uyumu ve ilaç kesimi sonrası yeniden kilo alımı gibi sebeplerden kısıtlıdır.

Cerrahi Tedavi

Son yıllarda yapılan çalışmalarda bariyatrik cerrahinin uzun süreli kilo kaybı yapmasının yanı sıra tip 2 diyabet tedavisinde de olumlu etkiler yarattığını hatta diyabeti remisyona soktuğu gösterilmiştir (28, 29). Bu nedenle artık bazı merkezlerde bariyatrik cerrahi yerine "metabolik cerrahi" terimi kullanılmaya başlanmıştır. Genç yaş, diyabet süresinin kısalığı, insülin kullanmama ve iyi glisemik kontrol cerrahi sonrası remisyon üzerine etkili faktörler olarak bulunmuştur (28, 30). ADA'nin 2017 kılavuzuna göre VKİ ≥ 40 kg/m² olan ve, glisemik kontrol durumuna bakılmaksızın cerrahiye uygun tip 2 diyabetlilerde ve VKİ 35-39.9kg/m² olup uygun hayat tarzı değişiklikleri ve medikal tedaviye rağmen yeterli glisemik kontrol sağlanamamış hastalarda, bu konuda uzmanlaşmış merkezlerde yapılmak üzere, bariyatrik cerrahi önerilmektedir (7). TEMĐ Obezite kılavuzuna göre de VKİ ≥ 40 kg/m² olması, VKİ > 35 kg/m² ve obezite ile ilişkili komorbiditelerin (Tip 2 Diyabet, OSAS, ciddi HT vb.) tıbbi tedavi ve yaşam biçimi değişiklikleri ile kontrol edilememesi veya Cerrahi dışı yöntemleri daha önce uygulamış fakat başarısız olmak bariyatrik cerrahi için endikasyonlar olarak kabul edilmiştir (23). Bu hastaların cerrahi sonrası uzun dönem tip 2 diyabet tedavisi, beslenme ve hayat tarzı takipleri ulusal ve uluslararası kılavuzlara göre planlanmalı, gerekli vitamin ve mineral takviyeleri yapılmalıdır.

Sonuç

Obez tip 2 diyabetik bireylerin tedavi yönetiminde hayat tarzı değişikliklerinin yanı sıra kullanılacak farmakolo-

jik ajanlardan kilo kaybı sağlayan ajanlar ön planda seçilmelidir. Glisemik kontrolü kötü, diyabet ilişkili komorbiditele-ri olan fazla kilolu bireylerde veya obezlerde klasik tip 2 diyabet tedavilerine ek olarak anti-obezite ajanları kullanılabilir. Ayrıca bariyatrik cerrahi de, uygun hasta gruplarında kullanıldığında, tam diyabet remisyonuna varan olumlu sonuçları olan bir tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir.

Kaynaklar

1. IDF Diabetes Atlas. 7th ed2015.
2. Satman I, Omer B, Tutuncu Y, Kalaca S, Gedik S, Dinccag N, et al. Twelve-year trends in the prevalence and risk factors of diabetes and prediabetes in Turkish adults. *European journal of epidemiology*. 2013;28(2):169-80.
3. Malin SK, Kashyap SR. Type 2 Diabetes Treatment in the Patient with Obesity. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2016;45(3):553-64.
4. Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *The New England journal of medicine*. 2002;346(6):393-403.
5. UK Prospective Diabetes Study 7: response of fasting plasma glucose to diet therapy in newly presenting type II diabetic patients, UKPDS Group. *Metabolism: clinical and experimental*. 1990;39(9):905-12.
6. Lim EL, Hollingsworth KG, Aribisala BS, Chen MJ, Mathers JC, Taylor R. Reversal of type 2 diabetes: normalisation of beta cell function in association with decreased pancreas and liver triacylglycerol. *Diabetologia*. 2011;54(10):2506-14.
7. American Diabetes A. 7. Obesity Management for the Treatment of Type 2 Diabetes. *Diabetes care*. 2017;40(Suppl 1):S57-S63.
8. Goldstein DJ. Beneficial health effects of modest weight loss. *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*. 1992;16(6):397-415.
9. Pastors JG, Warshaw H, Daly A, Franz M, Kulkarni K. The evidence for the effectiveness of medical nutrition therapy in diabetes management. *Diabetes care*. 2002;25(3):608-13.
10. Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, et al. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *The New England journal of medicine*. 2001;344(18):1343-50.
11. Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA, Duscha BD, McCartney JS, Kraus WE. Effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *Journal of applied physiology*. 2004;96(1):101-6.
12. Look ARG. Eight-year weight losses with an intensive lifestyle intervention: the look AHEAD study. *Obesity*. 2014;22(1):5-13.
13. Look ARG, Wing RR, Bolin P, Brancati FL, Bray GA, Clark JM, et al. Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine*. 2013;369(2):145-54.
14. Wing RR, Goldstein MG, Acton KJ, Birch LL, Jakicic JM, Sallis JF, Jr., et al. Behavioral science research in diabetes: lifestyle changes related to obesity, eating behavior, and physical activity. *Diabetes care*. 2001;24(1):117-23.
15. Venditti EM, Bray GA, Carrion-Petersen ML, Delahanty LM, Edelstein SL, Hamman RF, et al. First versus repeat treatment with a lifestyle intervention program: attendance and weight loss outcomes. *International journal of obesity*. 2008;32(10):1537-44.
16. Diabetes Prevention Program Research G. Long-term effects of lifestyle intervention or metformin on diabetes development and microvascular complications over 15-year follow-up: the Diabetes Prevention Program Outcomes Study. *The lancet Diabetes & endocrinology*. 2015;3(11):866-75.
17. Davies MJ, Bergenstal R, Bode B, Kushner RF, Lewin A, Skjoth TV, et al. Efficacy of Liraglutide for Weight Loss Among Patients With Type 2 Diabetes: The SCALE Diabetes Randomized Clinical Trial. *Jama*. 2015;314(7):687-99.
18. Wadden TA, Hollander P, Klein S, Niswender K, Woo V, Hale PM, et al. Weight maintenance and additional weight loss with liraglutide after low-calorie-diet-induced weight loss: the SCALE Maintenance randomized study. *International journal of obesity*. 2013;37(11):1443-51.
19. Liu SC, Tu YK, Chien MN, Chien KL. Effect of antidiabetic agents added to metformin on glycaemic control, hypoglycaemia and weight change in patients with type 2 diabetes: a network meta-analysis. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2012;14(9):810-20.
20. Monami M, Nardini C, Mannucci E. Efficacy and safety of sodium glucose co-transport-2 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Diabetes, obesity & metabolism*. 2014;16(5):457-66.
21. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, Bastien A, List JF. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2010;375(9733):2223-33.
22. DeFronzo RA, Tripathy D, Schwenke DC, Banerji M, Bray GA, Buchanan TA, et al. Pioglitazone for diabetes prevention in impaired glucose tolerance. *The New England journal of medicine*. 2011;364(12):1104-15.
23. TEMD Obezite LM, Hipertansiyon Çalışma Grubu. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu. Ankara2016.
24. Garvey WT, Ryan DH, Look M, Gadde KM, Allison DB, Peterson CA, et al. Two-year sustained weight loss and metabolic benefits with controlled-release phentermine/topiramate in obese and overweight adults (SEQUEL): a randomized, placebo-controlled, phase 3 extension study. *The American journal of clinical nutrition*. 2012;95(2):297-308.
25. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN, Sjöström L. XENical in the prevention of diabetes in obese subjects (XENDOS) study: a randomized study of orlistat as an adjunct to lifestyle changes for the prevention of type 2 diabetes in obese patients. *Diabetes care*. 2004;27(1):155-61.
26. O'Neil PM, Smith SR, Weissman NJ, Fidler MC, Sanchez M, Zhang J, et al. Randomized placebo-controlled clinical trial of lorcaserin for weight loss in type 2 diabetes mellitus: the BLOOM-DM study. *Obesity*. 2012;20(7):1426-36.
27. Hollander P, Gupta AK, Plodkowski R, Greenway F, Bays H, Burns C, et al. Effects of naltrexone sustained-release/bupropion sustained-release combination therapy on body weight and glycemic parameters in overweight and obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes care*. 2013;36(12):4022-9.
28. Brethauer SA, Aminian A, Romero-Talamas H, Batayyah E, Mackey J, Kennedy L, et al. Can diabetes be surgically cured? Long-term metabolic effects of bariatric surgery in obese patients with type 2 diabetes mellitus. *Annals of surgery*. 2013;258(4):628-36; discussion 36-7.
29. Ribaric G, Buchwald JN, McGlennon TW. Diabetes and weight in comparative studies of bariatric surgery vs conventional medical therapy: a systematic review and meta-analysis. *Obesity surgery*. 2014;24(3):437-55.
30. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, et al. Bariatric surgery versus intensive medical therapy for diabetes--3-year outcomes. *The New England journal of medicine*. 2014;370(21):2002-13.