

Analoga amylinu, inhibitory α -glukosidáz a trávicí systém v regulaci homeostázy

J. Rybka

Diabetologické centrum Interní kliniky IPVZ, Krajská nemocnice T. Bati, a.s., Zlín, přednosta prim. MUDr. Jiří Latta

Souhrn: Trávicí trakt se významně podílí na homeostáze glukózy. Důležitá je skutečnost, že buňky trávicího traktu jsou také místem produkce řady regulačních peptidů. Jejich využití v terapii diabetu je zkoumáno již řadu let. V práci je věnována pozornost syntetickému analogu lidského hormonu amylinu, jehož sekrece probíhá současně se sekrecí inzulínu. Syntetický analog pramlintid je používán v terapii DM1T i DM2T. Stejně tak byla již před lety do klinické praxe uvedena skupina inhibitorů střevních α -glukosidáz – u nás akarbóza. Oba léky mají společné hypoglykemizující účinky, ale především ovlivňují postprandiální hyperglykémii, stejně jako další antidiabetika této velké skupiny ovlivňující PPG, jako jsou inkretinová mimetika, DPP-4 aj. Jak pramlintid, tak akarbóza mají výhradní použití v terapii postprandiální glykémie.

Klíčová slova: analoga amylinu – pramlintid – inhibitory α -glukosidáz – akarbóza – miglitol

Analogues of amylin, α -glucosidase inhibitors and the digestive system in homeostasis regulation

Summary: The digestive tract plays an important role in glucose homeostasis. The important fact is that cells of the digestive tract are also the place of production of numerous regulatory peptides. Their use in the treatment of diabetes has been subject to study for many years. The paper examines the synthetic analogue of the human hormone amylin, the secretion of which coincides with the secretion of insulin. The synthetic analogue pramlintide is used in treatment of DM1T as well as DM2T. Likewise, a group of intestinal α -glucosidase inhibitors – acarbose in this country – was introduced into clinical practice some years ago. Both drugs share their glucose-lowering effects, but first of all they influence postprandial hyperglycemia like other antidiabetic agents of this large group affecting PPG such as incretin mimetics, DPP-4, etc. Both pramlintide and acarbose have found their specific in the treatment of postprandial blood glucose.

Key words: amylin analogues – pramlintide – α -glucosidase inhibitors – acarbose – miglitol

Úvod

Regulace příjmu potravy a nutričního stavu organismu je komplexní děj, který se odehrává na úrovni několika orgánových systémů. Orgány trávicího systému hrají významnou roli v kontrole energetické homeostázy. Enterický nervový systém je propojen prostřednictvím parasympatických i sympatických vláken se základním centrem nervové regulace hypotalamem, kde se nachází jak centrum hladu, tak centrum sytosti. Mezi hypotalamickým centrem a ostatními oblastmi centrálního nervového systému je vzájemné propojení. Celý systém je pak ovlivňován především neuronální produkcí jak orexigenních, tak anorexigenních peptidů. Prostřednictvím nervus vagus je ovládána vegetativní složka trávicího traktu, zejména motilita a sekrece. Zažívací systém reaguje mnoha způsoby na příjem potravy, na mechanické i chemické stimuly ze

střevního lumen a parakrinně i na lokální regulační hormony [1].

Příjem potravy a nutriční stav organismu je regulován několika systémy:

- centrálním nervovým systémem (CNS),
- gastrointestinálním traktem (GIT),
- tukovou tkání.

Základním centrem je hypotalamus:

- centrum hladu,
- centrum sytosti.

Neurony produkují orexigenní a anorexigenní peptidy. Do regulací je zapojena také štítná žláza, kosterní svaly a gonády [2].

Z hlediska příjmu potravy můžeme odlišit skupinu peptidů, které způsobují zvýšení příjmu potravy – orexigenních, a skupinu peptidů, které reagují na příjem potravy opačným způsobem – anorexigenních. V hypotalamu

se nacházejí jak orexigenní hormony – neuropeptid Y, orexiny, melanin-koncentrující hormon aj., tak anorexigenní hormony, proopiomelanokortin a další [1,3].

Jedním z přelomových objevů na cestě za pochopením funkcí metabolismu byl význam hormonů tukové tkáně. Prvním objevem byla identifikace leptinu jako hormonu produkovaného prakticky výlučně adipocyty. A to postupně vedlo k poznání, že tuková tkáň je velmi aktivním endokrinním orgánem, který se prostřednictvím svých hormonů zásadním způsobem podílí na metabolických regulacích [4]. Adipocyty produkují řadu hormonálně aktivních látek, které se podílejí na regulaci hmotnosti a regulaci příjmu potravin. Cytokiny tukové tkáně se ale účastní i řady imunologických a dalších procesů. Na regulaci tělesné hmotnosti se podílí leptin, na inzuli-

nové rezistenci především adiponektin a rezistin.

Gastrointestinální trakt se na regulaci příjmu potravy a nutričním stavu podílí především produkcí anorexigenních regulačních hormonů, které zpětně ovlivňují hypothalamická centra prostřednictvím cirkulace a vagových zakončení. Jedná se především o cholecystokinin (CCK), glukagon-like peptid 1 (GLP-1), bombesin, peptid YY, obestatin, glukózo-dependentní inzulinotropní peptid (GIP). Jediným orexienním peptidem tvořeným v trávicím traktu je ghrelin, který má mimo jiné také pankreatické funkce a ovlivňuje metabolismus glukózy [3,5].

Nutričně regulační funkce endokrinního pankreatu a produkce hormonů ovlivňujících glukózový metabolismus jsou léta v centru zájmu diabetologického výzkumu. Není nutné zde rozebírat funkce inzulinu. Významný pokrok však nastal ve výzkumu pankreatického polypeptidu – PP, který snižuje příjem potravy i tělesnou hmotnost [6]. Největší pozornost z hlediska praktického si však zaslouží amylin, který je tvořen spolu s inzulinem v β buňkách pankreatu. Počet všech zmíněných hormonů i význam jejich role v metabolismu neustále vzrůstá.

Amylin

Amylin (IAPP – islet amyloid polypeptide) je polypeptidový hormon složený z 37 aminokyselinových zbytků. Poprvé byl izolován v roce 1987 z pankreatu diabetiků 2. typu, následně byl prokázán i v plicní tkáni, endokrinních buňkách žaludku a střeva, v řadě struktur

CNS včetně hypothalamu. Je strukturně příbuzný s calcitonin gene-related peptidem (CGRP), calcitoninem a adrenomedulinem [7,8].

Amylin a inzulin jsou společně tvořeny v sekrečních granulech pankreatických β buněk, jsou společně vylučovány do cirkulace a mají obdobný denní profil plazmatických hladin. Sekreční poměr inzulin : amylin se komparativně nemění, ale dlouhodobá hyperglykemie může vést k preferenční indukci syntézy amylinu nad inzulinem. Během stárnutí lidského organismu dochází postupně k paralelnímu snižování sekrece amylinu a inzulinu [1,9]. Nemocní s diabetem 2. typu, ale i nemocní s 1. typem diabetu, jsou nejen inzulinodeficientní, ale také amylinodeficientní [10].

Amylin je z organismu odstraňován především proteolytickou degradací a ledvinami. Amylin působí jako agonista na receptorech pro CGRP, calcitonin a adrenomedulin, které jsou vázány na G-protein a působí prostřednictvím zvýšení koncentrace cAMP [7].

Amylin u DM1T zcela chybí, stejně jako u něj nacházíme absolutní deficienci inzulinu na základně destruktivní β buněk pankreatu. U diabetiků 2. typu zjišťujeme sníženou sekreci jak inzulinu, tak amylinu úměrně k progresivní dysfunkci, resp. pokračující apoptóze β buněk pankreatu [11,12].

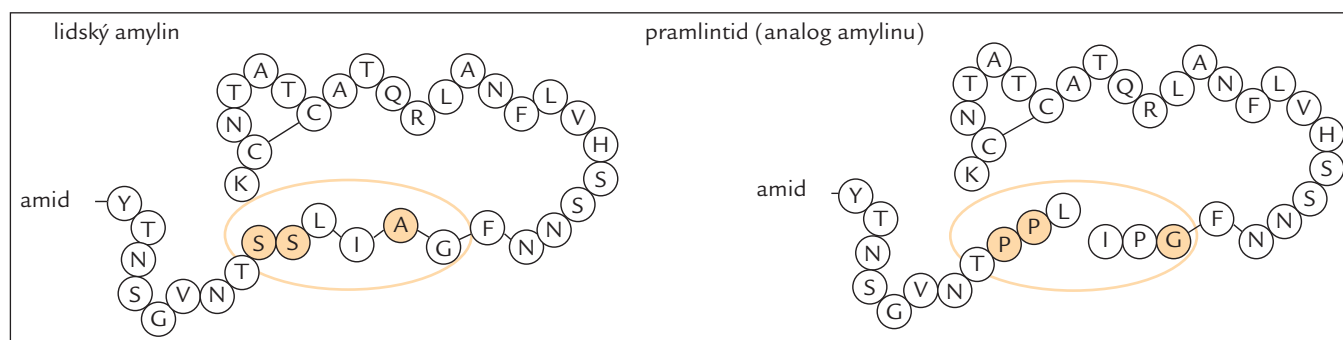
Homeostáza glukózy je udržována multifaktoriálním systémem, ve kterém hrají klíčovou roli pankreatické a intestinální hormony, především inzulin, glukagon, amylin a GLP-1 [13].

Glukagon, který vzniká z prekurzoru – proglukagonu – v α buňkách pankreatických ostrůvků, působí primárně v játrech, kde podporuje glykogenolýzu a glukoneogenezi s následným zvýšením endogenní produkce glukózy. Amylin se podílí na inhibici jídlem stimulované glukagonové sekrece a bylo prokázáno, že amylin a jeho agonisté redukuje velikost sekrece glukagonu po podání aminokyselin až o 70%. Inzulin i amylin jsou secernovány po příjmu potravy β buňkou. Po přijetí potravy inzulin suprimuje produkci hepatální glukózy, zvyšuje odsun do všech tkání metabolizujících glukózu, především do svalové tkáně (70–90%), a rovněž zvyšuje inzulinem stimulovanou utilizaci glukózy [13–15].

Amylin ovlivňuje odsun glukózy do tkání 3 mechanismy:

- amylin je synergistickým partnerem inzulinu a synchronně s inzulinem snižuje glykémii, nejúčinněji v postprandiálním období. Zpomaluje gastrické vyprazdňování a inhibuje sekreci žaludeční kyseliny, pankreatických enzymů i žluče.
- suprimuje postprandiální sekreci glukagonu, což vede k potlačení exacerbace postprandiální hyperglykemie.
- kromě toho, že reguluje vyprazdňování žaludku, snižuje i apetit, a tedy, obdobně jako GLP-1, snižuje i příjem potravy [16].

Všechny tyto účinky amylinu jsou většinou zprostředkovány přes glukózosenzitivní část mozku kmene hypothalamu a mohou být během hypoglykemie potlačeny. Amylin je amidový



Obr. 1. Struktura amylinu a analoga amylinu (pramlintidu) [52].

peptid, a tím se vysvětluje jako u jiných neuropeptidů jeho anorektický efekt. Amylin, nejen prostřednictvím CNS, inhibuje příjem potravy, ale snižuje i motorickou aktivitu gastrointestinálního traktu, pravděpodobně vlivem na metabolismus serotoninu [17]. Intraperitoneálně podaný amylin snižuje příjem potravy o 60 %. Tento efekt je částečně blokován antagonisty dopaminového receptoru typu 2 [1].

Amylin je z organismu odstraňován proteolytickou degradací a ledvinami. Poločas endogenního amylinu u experimentálních zvířat je kolem 13 min, pramlintidu u lidí přibližně 20–45 min [18].

Pro klinické používání však lidský amylin nebylo možno uplatnit vzhledem k jeho nepříznivým vlastnostem, obtížné rozpustnosti, nestabilitě roztoku a jeho velké tendenci k agregaci a adhezi. Pokud jde o zmíněné vlastnosti, byla však snaha vyvinout syntetická analoga lidského amylinu, která by mohla rozšířit paletu léčebných možností u diabetiků [19] (obr. 1).

Pramlintid – analog amylinu

Záměnou dvou serinových a jednoho alaninového zbytku v pozicích 25, 28 a 29 za 3 prolinové zbytky byl vyvinut syntetický analog – pramlintid, který má obdobné vlastnosti jako endogenní amylin, postrádá nevýhody a po interakci s jeho receptorem si zachovává vlastnosti amylinu, které jsou pro léčbu diabetu výhodné. Pramlintid byl v roce 2006 povolen k léčebnému užívání v USA [20].

Pramlintid reguluje hladinu glukózy v krvi řadou mechanismů:

- potlačuje sekreci glukagonu,
- moduluje žaludeční funkce (vyprazdňování),
- snižuje absorpci sacharidů,
- zvyšuje pocit nasycení (snižuje příjem potravy),
- vede k redukci hmotnosti (má potenciál antiobezitika),
- snižuje hladiny PPG (redukuje dávky inzulínu),
- snižuje hepatální produkci glukózy – snižuje ranní glykemii.

Tab. 1. Schéma dávkování pramlintidu a redukce u DM2T – DM1T [23].

Dny	DM2T	DM1T
1.	60 μ g (redukce inzulínu o 50 %)	15 μ g (redukce inzulínu o 50 %)
4.	120 μ g	30 μ g
7.	120 μ g	45 μ g
10.	120 μ g	60 μ g

Tyto vlastnosti mají pozitivní vliv na kompenzaci diabetu 1. i 2. typu, jak bylo prokázáno řadou studií [21].

Nevýhodou je injekční podávání pramlintidu.

Indikace pramlintidu:

- adjuvantní terapie DM1T i DM2T,
- korekce PPG při terapii inzulínem,
- redukce hmotnosti.

Pramlintid, pokud je podáván dlouhodobě, snižuje HbA_{1c} o 0,5–0,7 %. Nevede k hmotnostnímu přírůstku, u diabetiků 2. typu je naopak spojen s hmotnostní redukcí o 1–1,5 kg za 6 měsíců [22].

Pramlintid je běžně připraven k použití v předem naplněných aplikátorech pro diabetiky 1. typu po 60 μ g v jednotlivé dávce, pro diabetiky 2. typu v aplikátorech v jednotlivé dávce 120 μ g. Podává se odděleně s inzulínem, aplikuje se rovněž do jiného místa. Před započítím terapie pramlintidem má být pacient podrobně edukován.

Jeho používání je povoleno pouze v kombinaci léčby s krátkce působícím inzulínem nebo krátkce působícími inzulíny [22,23]. Při současném podávání pramlintidu s inzulínem je nutno věnovat zvláštní pozornost hypoglykemii indukované inzulínem a dodržovat doporučená schémata dávkování pramlintidu i redukci dávky inzulínu (tab. 1).

Vedlejší účinky: Po zahájení léčby pramlintidem se běžně objevuje nauzea, zvracení či nechutenství. Nausea obvykle mizí po 6–8 týdnech terapie pramlintidem. Zvláštní pozornost je nutno věnovat hypoglykemii, zvláště při současně podávaném inzulínu. Je nutno dodržovat doporučená schémata dávkování pramlintidu i redukci

dávky inzulínu při současném podávání pramlintidu s inzulínem [22].

Kontraindikace pramlintidu jsou hypersenzitivita na amylin-metakresol, diabetická gastroparéza, syndrom poruchy vnímání hypoglykemie (tzv. hypoglycemia unawareness) nebo vyvíjející se příznaky anorexie.

Ve vývoji jsou i jiné preparáty, které jsou zkoušeny v kombinaci s pramlintidem, např. kombinace pramlintidu a analogu lidského leptinu nebo léku, který je zkoušen u obézních diabetiků – davalintide, vyvinutého jako amylinmimetikum.

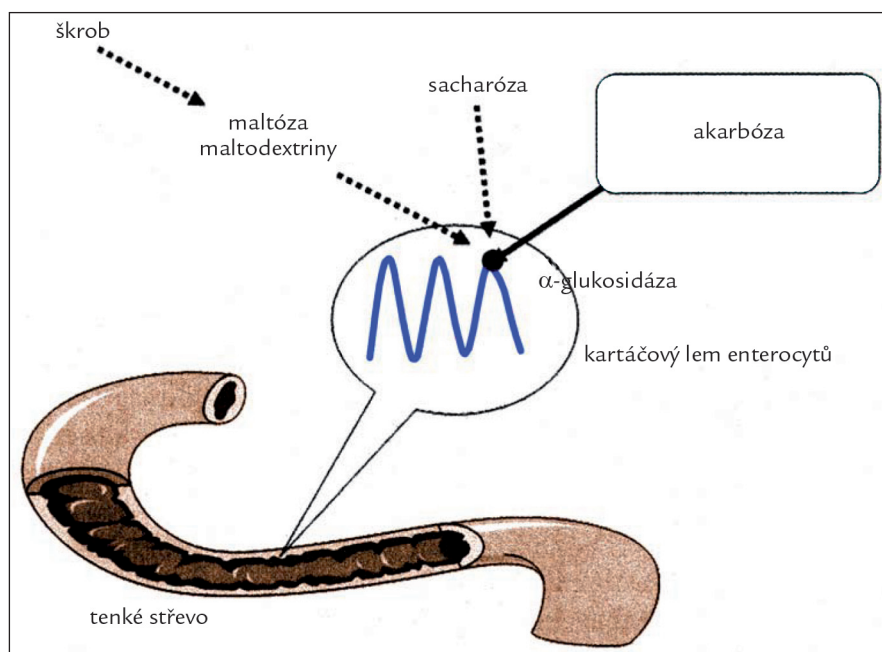
Agonista amylinu (pramlintid) je v USA již řadu let používán jako pramlintide acetate (SYMLIN) – Amylin Pharmaceuticals, v diabetologické praxi k léčbě diabetu 1. i 2. typu a dle citovaných pramenů přináší výhodné rozšíření možností terapie diabetu [24,25].

Inhibitory střevních α -glukosidáz

Inhibitory α -glukosidázy (akarbóza, miglitol, volglibóza, quar a další) zpomalují štěpení sacharidů, snižují množství vstřebaných monosacharidů (glukózy) a prodlužují dobu jejich absorpce. U nás máme zkušenosti především s akarbózou, s miglitem (na některých pracovištích) a s quarem, který se v terapii diabetu 2. typu používá jen výjimečně [26,27].

Akarbóza

Mechanismus účinku: Akarbóza je strukturou pseudotetrasacharid, který je reverzibilním inhibitorem enzymů α -glukosidáz. Akarbóza se po podání nevstřebává, váže se však dočasně na enzymy α -glukosidázy. Vzhledem k odlišné struktuře nepodléhá na rozdíl od sacharidů enzymatickému působení



Obr. 2. Mechanismus účinku inhibitorů α -glukosidázy [53].

a díky své vyšší afinitě ke střevním glukosidázám blokuje navazování polysacharidů z potravy a ty odcházejí pak dále střevním lumen. Vstřebávání čisté glukózy jako monosacharidu akarbóza neovlivňuje [28]. Výsledkem kompetitivní inhibice α -glukosidáz (amylázy, sacharázy, maltózy) v epitelu tenkého střeva, která štěpí polysacharidy (škrob, maltodextriny) i disacharidy na monosacharidy, je zpomalené štěpení sacharidů, snížené množství vstřebané glukózy i prodloužená doba absorpce, což vede ke snížení postprandiální hyperglykemie i ke snížení glukózou indukované sekrece inzulínu. Účinek akarbózy závisí na podání léku spolu s jídlem obsahujícím komplexní sacharidy. Akarbóza tak ovlivňuje primárně glykemii po jídle, fluktuaci glykemie po jídle, příznivě ovlivňuje hmotnost nemocného a vede ke snížení inzulínové rezistence, což se projevuje i v redukcii incidence kardiovaskulárních komplikací u DM2T. Popsány jsou i příznivé účinky na diabetickou dyslipidemii a snížení jak systolického, tak diastolického krevního tlaku. Studie s akarbózou také ukázaly, že terapie akarbózou může být slibnou terapeutickou strategií ke snížení rizika rozvoje diabetu 2. typu [29–32] (obr. 2).

Farmakokinetika: Akarbóza nepůsobí systémově, nevstřebává se, metabolizuje se střevní bakteriální flórou, vylučuje se stolicí a jen malá část jejích degradačních produktů je vylučována močí. Poločas akarbózy je kolem 2 hod, a musí být tedy užívána před všemi hlavními denními jídly, obvykle 3krát denně. Tím také odpadají jakékoli nepříznivé účinky z akumulace léků [33,34].

Indikace: Akarbóza je podávána při diabetu 2. typu léčeným dietou či perorálními antidiabetiky, se kterými lze akarbózu dobře kombinovat. Stejně tak lze akarbózu kombinovat s léčbou inzulínem, a to i u diabetiků bez vlastní sekrece inzulínu. Opatrnosti je třeba při kombinaci s metforminem, kdy hrozí vyšší riziko gastrointestinálních nežádoucích účinků [20,35,36].

Indikace akarbózy:

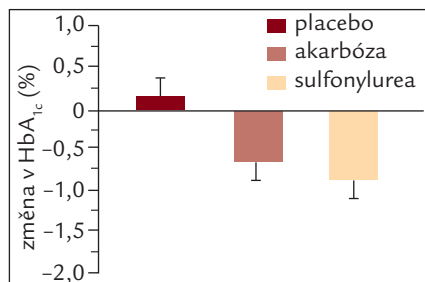
- kontrola hyperglykemie po jídle a omezení glukotoxicity,
- zvýšení citlivosti na inzulín,
- nízké riziko hypoglykemie,
- zlepšení lipidového profilu,
- snížení hmotnosti,
- snížení kardiovaskulárního rizika diabetika,
- vhodná do kombinací terapie (komplementární účinek, nízká toxicita).

Nežádoucí účinky: Místem působení je zažívací trakt – tenké střevo – a někdy je třeba snížit dávku nebo přerušit léčbu, protože nemocní udávají přechodné zažívací potíže – nadýmání, bolesti břicha, flatulenci a průjemy. Většina těchto potíží se však objevuje při zahájení terapie, proto je nutno začít nižším dávkováním akarbózy, nebo se objevují jenom přechodně a odeznívají, pokud se omezí dieta s vyšším obsahem sacharidů. Důvodem potíží je osmotické působení nenatrávených sacharidů ve střevě a jejich bakteriální rozklad. Řidší stolice je stejně tak způsobena osmotickými vlivy nebo zvýšenou bakteriální fermentací. Zde je nutno připomenout, že pokud není akarbóza užívána v kombinaci s jinými antidiabetiky způsobujícími hypoglykémii, tak k ní nedochází. Ale pokud se při kombinaci léčby vyskytuje, je nutno použít v léčbě hypoglykemie výhradně glukózu, např. glukopur, nebo alternativně podat glukózu i.v. V terapii hypoglykemie nelze použít akarbózu sacharózy, tj. řepného nebo třtinového cukru (běžný kostkový cukr) [37,38].

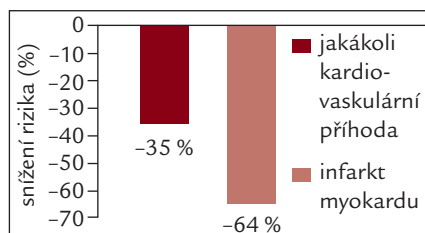
Kontraindikace: Podávání inhibitorů α -glukosidázy – akarbózy – jsou především střevní onemocnění, gastrointestinální onemocnění a gastroparéza. Dalšími kontraindikacemi jsou závažná jaterní a ledvinová onemocnění a alergická reakce.

Interakce: Účinnost akarbózy mohou ovlivnit střevní absorpce a různé enzymatické přípravky nebo substituční léčba digestiv [34].

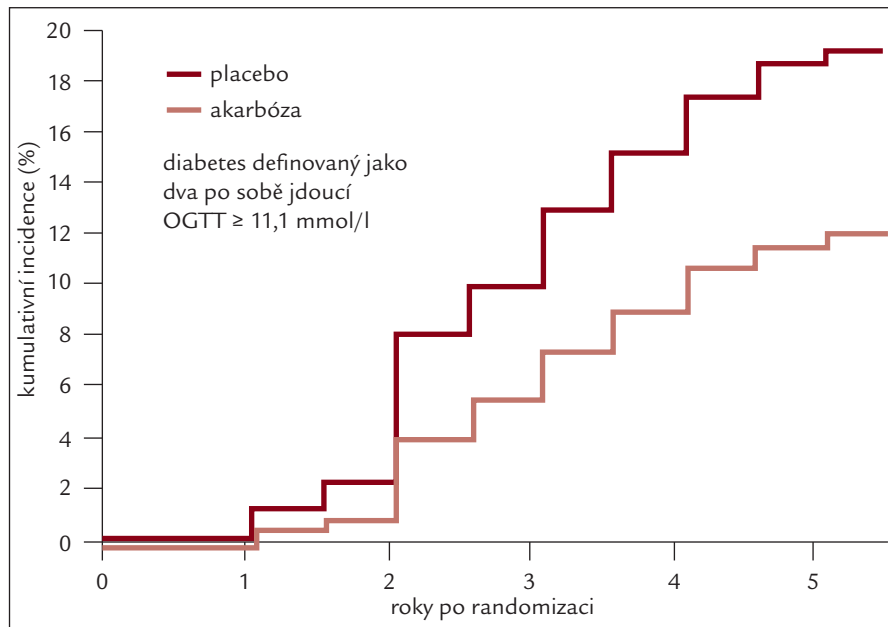
Dávkování: Dávkování akarbózy záleží na toleranci nemocného a obecně je přijímáno, že se má začít nízkými dávkami při hlavních jídlech, což závisí na stravovacím režimu nemocného. Počáteční dávkování je 50 mg 2–4krát denně podle stravovacích zvyklostí, obvykle 50 mg 3krát denně. Po 4–8 týdnech je při dobré snášenlivosti možné dávku zvyšovat na 3krát 100 mg denně – tablety se podávají 15 min před jídlem, ale mohou se podávat i s prvními soustvy hlavního jídla. Při dobré snášenlivosti je možné dávku



Obr. 3. Efekt akarbózy ve srovnání se sulfonylureou [42].



Obr. 4. Snížení kardiovaskulárního rizika při léčbě akarbózou [47].



Obr. 5. Efekt akarbózy na kumulativní incidenci DM u subjektů s PGT. [49].

zvyšovat až na 3krát 300 mg denně. V ČR je registrován přípravek Glucobay firmy Bayer, 50 a 100 mg [38] (obr. 3).

Klinické studie: Pozitivní vliv na snížení glykemií byl prokázán ve všech studiích posledních let. Průměrné snížení glykemie nalačno bylo 1,1 mmol/l (1,4–0,9), postprandiální hyperglykemie byly redukovány o 2,3 mmol/l (2,7–0,9) a došlo ke snížení hladin HbA_{1c} v průměru o 0,8%. V některých z těchto studií byla prokázána nižší hladina inzulinu v krvi nalačno i postprandiálně [39,40]. Ve všech pracích bylo také prokázáno snížení postprandiálních hladin glykemie. Postprandiální glykemie je přitom podstatně více ovlivněna než glykemie nalačno [41]. Akarbóza byla v řadě studií kombinována se všemi skupinami perorálních antidiabetik i s inzulinem. Potenciace účinku byla prokázána ve studiích se sulfonylureou [42]. Snížení variability glykemií bylo prokázáno s glipizidem [43]. Významně pozitivních výsledků bylo dosaženo s repaglinidem [44] i s inzulinem (kombinace akarbózy s glarginem) [45] (obr. 4).

Kardiovaskulární riziko bylo sledováno již v prvních studiích s akarbózou a pozitivní výsledky vedoucí k redukcí rizika kardiovaskulárních komplikací jsou vysvětlovány především sní-

žením postprandiální hyperglykemie a snížením fluktuace glykemií při léčbě akarbózou [45,46]. Ovlivněny jsou pozitivně i známky zánětu při léčbě akarbózou, které přispívají k vyššímu výskytu kardiovaskulárních komplikací [47].

Také zlepšení inzulinové rezistence i dysfunkce β -buněk byly v některých studiích popsány [48] (obr. 5).

Ve studii STOP – NIDDM 2002 [49], která byla zaměřena na prevenci diabetu u vysoce rizikových pacientů s poruchou glukózové tolerance, vedla akarbóza ke snížení rizika přechodu do manifestního diabetu o 25%. Analýzou post hoc se zjistilo neočekávané snížení relativního rizika kardiovaskulárních komplikací o 49%. Taktéž bylo sníženo relativní riziko infarktu myokardu, a dokonce zmenšení velikosti srdečního infarktu [50]. Průměrné snížení HbA_{1c} bylo v těchto studiích o 0,57% a postprandiální glykemie ve 2. hodině průměrně poklesla o 26%.

Při studiu prediktorů aterosklerózy – hladiny lipoproteinové lipázy nebo tloušťky intima-media – ale i jiných rizik rozvoje aterosklerózy – snížení obezity nebo steatózy – bylo po terapii akarbózou popsáno snížení rizika rozvoje akcelerace aterosklerózy [51].

Na základě dlouhodobých výsledků klinických studií, podpořených vý-

sledky terapií v praxi, lze považovat akarbózu za účinné a bezpečné antidiabetikum, se kterým máme také u nás velmi dobré zkušenosti. Dlouhodobé užívání akarbózy je bez závažnějších komplikací a vedlejších účinků a nevykazuje slábnutí hypoglykemického vlivu. Léky ze skupiny inhibitorů α -glukosidáz jsou stále nezastupitelnou skupinou léků v terapii i prevenci diabetu 2. typu.

Závěr

Trávicí systém významně ovlivňuje homeostázu glukózy a na nutričním stavu organismu se podílí také velká řada regulačních hormonů. Využití těchto potenciálních terapeutických možností je věnováno v posledních letech mnoho úsilí. V terapii diabetu i v běžné klinické praxi je z této skupiny regulačních hormonů ovlivňujících homeostázu glukózy věnována zvláštní pozornost analogu lidského hormonu amylinu. Amylin je produkovan β buňkami pankreatu a jeho sekrece probíhá současně se sekrecí inzulinu. Amylin snižuje, podobně jako inzulin, hladinu krevního cukru a v tomto smyslu je jeho působení synergické s inzulinem. Syntetický analog pramlintid je používán v terapii DM1T i DM2T. Dále je věnována pozornost inhibitorům střevních α -glu-

kosidáz, které byly uvedeny do terapie diabetu již před lety. Inhibitory střevních α -glukosidáz – např. akarbóza – zpomalují štěpení sacharidů, snižují množství vstřebaných monosacharidů a prodlužují jejich absorpci. Akarbóza byla použita také v prevenci diabetu 2. typu a jsou známy i příznivé výsledky v souvislosti s kardiovaskulárním rizikem. Oba léky, jak pramlintid, tak akarbóza, jsou hypoglykemizující léky, po jejich užívání dochází k významnému snížení HbA_{1c} a oba mají i další příznivé účinky. Především však patří pramlintid i akarbóza mezi léky ovlivňující postprandiální glykémii, tzn. mezi léky, jako jsou inkretinová mimetika, inhibitory DPP-4, glinidy a další. Oba však mají v terapii postprandiální glykémie mimořádné postavení.

Literatura

1. Bronský J, Průša R. Biochemické markery v regulaci nutričního stavu. *Klin Biochem Metab* 2008; 16: 6–13.
2. Farooqi IS, O'Rahilly S. Monogenic obesity in humans. *Annu Rev Med* 2005; 56: 443–458.
3. Bronský J, Nedvídková J, Zamrazilová H et al. Dynamic changes of orexin A, leptin and anthropometrical data in obese children during reduction of body weight. *Physiol Res* 2007; 56: 89–96.
4. Haluzík M, Svačina Š. Metabolický syndrom a nukleární receptory PPAR. Praha: Grada Publishing 2005.
5. Zhang JV, Ren PG, Avsian-Kretschmer O et al. Obestatin, a peptide encoded by the ghrelin gene, opposes ghrelin's effects on food intake. *Science* 2005; 310: 996–999.
6. Batterham RL, Le Roux CW, Cohen MA et al. Pancreatic polypeptide reduces appetite and food intake in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3989–3992.
7. Wimalawansa SJ. Amylin, calcitonin gene-related peptide, calcitonin, and adrenomedullin: A peptide superfamily. *Crit Rev Neurobiol* 1997; 11: 167–239.
8. Macdonald IA. Amylin and the gastrointestinal tract. *Diabet Med* 1997; 14 (Suppl 2): S24–S28.
9. Juhl CB, Pørksen N, Sturis J et al. High-frequency oscillations in circulating amylin concentrations in healthy humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 200; 278: E484–E490.
10. Nyholm B, Fineman MS, Koda JE et al. Plasma amylin immunoreactivity and insulin resistance in insulin resistant relatives of patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Horm Metab Res* 1998; 30: 206–212.
11. Cooper CJ, Willis AC, Clark A et al. Purification and characterization of a peptide from amyloid-rich pancreas of type 2 diabetic patients. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 8628–8632.
12. Kolterman OG. Amylin and glycaemic regulation: a possible role for the human amylin analogue pramlintide. *Diabet Med* 1997; 14 (Suppl 2): S35–S38.
13. Aronoff SL, Berkowitz K, Shreiner B et al. Glucose metabolism and regulation: beyond insulin and glucagon. *Diabetes Spectrum* 2004; 17: 183–190.
14. Fineman MS, Koda JE, Shwen LZ et al. The human amylin analog, pramlintide, corrects postprandial hyperglucagonemia in patients with type 1 diabetes. *Metabolism* 2002; 51: 636–641.
15. Roth JD, Roland BL, Cole RL et al. Leptin responsiveness restored by amylin agonism in diet-induced obesity: evidence from nonclinical and clinical studies. *Proc Natl Acad Sci USA* 2008; 105: 7257–7262.
16. Kruger DA, Gloster MA. Pramlintide for the treatment of insulin-requiring diabetes mellitus: rationale and review of clinical data. *Drugs* 2004; 64: 1419–1432.
17. Guidobono F. Amylin and gastrointestinal activity. *Gen Pharmac* 1998; 31: 173–177.
18. Young A. Tissue expression and secretion of amylin. *Adv Pharmacol* 2005; 52: 19–45.
19. Bailey CJ, Krentz AJ. Oral Antidiabetic Agents. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A et al (eds). *Textbook of Diabetes*. 4th ed. Singapore: Blackwell Publishing 2010; 452–477.
20. Perušičová J. Pramlintid – analog amylinu. In: Perušičová (ed.). *Diabetes 2. typu – léčba*. Praha: Geum 2010; 360–365.
21. Marrero DG, Crean J, Zhang B et al. Effect of adjunctive pramlintide treatment on treatment satisfaction in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 210–216.
22. Alrefai HA, Latif KA, Hieronymus LB et al. Pramlintide: Clinical Strategie for Success. *Diabetes Spectrum* 2010; 23: 124–130.
23. Childs BP, Kesty NC, Klein E et al. Consider Pramlintide Therapy for Postprandial Blood Glucose Control. *Diabetes Spectrum* 2007; 20: 108–114.
24. Chapman I, Parker B, Doran S et al. Effect pramlintide on satiety and food intake obese subjects and subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2005; 48: 838–848.
25. Smith SR, Aronne LJ, Burns CM et al. Sustained weight loss following 12-month pramlintide treatment as an adjunct to lifestyle intervention in obesity. *Diabetes Care* 2008; 31: 1816–1823.
26. Rybka J, Gregorová A, Zmydlená A et al. Clinical Study of Acarbose. *Drug Invest* 1990; 2: 264–267.
27. Segal P, Scherthaner G, Rybka J et al. The efficacy and Safety of Miglitol Therapy Compared With Glibenclamide in Patients With NIDDM Inadequately Controlled by Diet Alone. *Diabetes Care* 1997; 20: 687–691.
28. Lhoret RR, Chiasson JL. α -Glucosidase Inhibitors in the Treatment of Hyperglycemia. In: Lebovitz HE (ed.). *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. 4th ed. ADA 2004.
29. Gallwitz B. What should be the second-line therapy after metformin in the overweight type 2 diabetic patient? In: Barnett AH (ed.). *Diabetes Clinical Challenges*. Oxford: Atlas Medical Publishing 2010; 73–89.
30. Chiasson JL, Josse RG, Hunt JA et al. 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.
31. Yamagishi S, Nakamura K, Takeuchi M. Inhibition of postprandial hyperglycemia by acarbose is a promising therapeutic strategy for the treatment of patients with the metabolic syndrome. *Med Hypotheses* 2005; 65: 152–154.
32. Yamagishi S, Matsui T, Ueda S et al. Clinical utility of acarbose, an alpha-glucosidase inhibitor in cardiometabolic disorders. *Curr Drug Metab* 2009; 10: 159–163.
33. Fischer S, Hanefeld MN, Spengler M et al. European study on dose-response relationship of acarbose as a first-line drug in non-insulin-dependent diabetes mellitus: Efficacy and safety of low and high doses. *Acta Diabetol* 1998; 35: 34–40.
34. Campbell LK. α -Glucosidase Inhibitors. In: White JR, Campbell RK (eds). *ADA/PDR. Medications for the Treatment of Diabetes*. ADA 2008, 115–123.
35. Ceriello A. Postprandial hyperglycemia and diabetes complications: is it time to treat? *Diabetes* 2005; 54: 1–7.
36. Leiter LA, Ceriello A, Davidson JA et al. International Prandial Glucose Regulation Study Group. Postprandial glucose regulation: new data and new implications. *Clin Ther* 2005; 27 (Suppl B): S42–S56.
37. Pelikánová T, Sechser T. Perorální antidiabetika a lékové interakce. In: Pelikánová T, Bartoš V et al (eds). *Praktická diabetologie*. 4. vyd. Praha: Maxdorf 2010, 194–219.
38. Rybka J. Mění se strategie léčby diabetes mellitus 2. typu. *Postgrad Med* 2010; 12: 384–391.

39. Van de Laar FA, Lucassen PL, Akkermans RP et al. Alpha-glucosidase inhibitors for type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev 2005; 2: CD003639.
40. Hanefeld M, Fischer S, Schulze J et al. Therapeutic potentials of acarbose as first-line drug in NIDDM insufficiently treated with diet alone. Diabetes Care 1991; 14: 732–737.
41. Clement S. What are the best options for controlling prandial glycemia? Curr Diab Rep 2009; 9: 355–359.
42. Chiasson JL. Acarbose for the prevention of diabetes, hypertension, and cardiovascular disease in subjects with impaired glucose tolerance: the Study to Prevent Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus (STOP-NIDDM) Trial. Endocr Pract 2006; 12 (Suppl 1): 25–30.
43. Bao YQ, Zhou J, Zhou M et al. Glipizide controlled-release tablets with or without acarbose improves glycemic variability in newly diagnosed type 2 diabetes. Clin Exp Pharmacol Physiol 2010; 37: 564–568.
44. Derosa G, Salvadeo SA, D'Angelo A et al. Metabolic effect of repaglinide or acarbose when addend to a double oral antidiabetic treatment with sulphonylureas and metformin: a double-blind, cross-over, clinical trial. Curr Med Res Opin 2009; 25: 607–615.
45. Duran C, Tuncel E, Ersoy C et al. The investigation of the efficacy of insulin glargine on glycemic control when combined with ether repaglinide or acarbose in obese Type 2 diabetic patients. J Endocrinol Invest 2009; 32: 69–73.
46. Hanefeld M, Cagatay M, Petrowitsch T et al. Acarbose reduces the risk for myocardial infarction in type 2 diabetic patients: Meta-analysis of seven long-term studies. Eur Heart J 2004; 25: 10–16.
47. Hanefeld M, Schaper F, Koehler C. Effect of acarbose on vascular disease in patients with abnormal glucose tolerance. Cardiovasc Drug Ther 2008; 22: 225–231.
48. Rosak C, Mertes G. Effects of acarbose on proinsulin and insulin secretion and their potential significance for the intermediary, metabolism and cardiovascular system. Curr Diabetes Rev 2009; 5: 157–164.
49. Chiasson JL, Josse RG, Gomis R et al. STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose Treatment and the Risk of Cardiovascular Disease and Hypertension in Patients With Impaired Glucose Tolerance. The STOP-NIDDM Trial. JAMA 2003; 290: 486–494.
50. Minatoguchi S, Zhang Z, Bao N et al. Acarbose reduces myocardial infarct size by preventing postprandial hyperglycemia and hydroxyl radical production and opening mitochondrial KATP channels in rabbits. J Cardiovasc Pharmacol 2009; 54: 25–30.
51. Phillips P, Karrasch J, Scott R et al. Acarbose improves glycemic control in overweight type 2 diabetic patients insufficiently treated with metformin. Diabetes Care 2003; 26: 269–273.
52. Holst JJ, Madsbad S, Schmitz O. Non-Insulin Parenteral Therapies. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A et al (eds). Textbook of Diabetes. 4th ed. Blackwell Publishing 2010; 478–493.
53. Uličiansky V. Liečba diabetes mellitus 2. typu. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al (eds). Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin: Vydavateľstvo P + M 2008; 276–322.
54. Chiasson JL. α -Glucosidase Inhibitors. In: Fonseca VA (ed.). Clinical Diabetes – Translating Research into Practice. Philadelphia: Saunders Elsevier 2006; 322–331.

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.
www.kntb.cz
e-mail: rybka@bnzlin.cz

Doručeno do redakce: 24. 3. 2011

www.csnn.eu