

Dyspeptický syndrom při antidiabetické léčbě

A. Šmahelová

Diabetologické centrum Kliniky gerontologické a metabolické Lékařské fakulty UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

Souhrn: Dyspeptický syndrom je běžnou komplikací léčby antidiabetiky. Může jít o komplikace banální i velmi závažné. K nejčastějším projevům dyspeptických potíží u léčby metforminem patří nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha, ztráta chuti k jídlu, změny chuti. Jen zřídka jsou důvodem k přerušení léčby. Dyspeptický syndrom je běžnou komplikací léčby akarbozou, prevencí je nižší příjem sacharózy. Vzácnou komplikací léčby akarbozou je tzv. pneumatosis cystoides intestinalis. Antiobezitikum orlistat vede často k dyspeptickým obtížím, zejména pokud není snížen příjem tuku. Velmi vzácnou komplikací terapie léky ovlivňujícími inkretinový systém (inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 a agonisté receptoru pro glukagon like peptid 1) je akutní pankreatitida. Agonisté receptoru pro glukagon like peptid 1 mohou na počátku léčby vyvolávat dyspeptické potíže (nauzea, zvracení, průjem). Většinou potíže odezní a spíše ojediněle je nutno léčbu ukončit.

Klíčová slova: metformin – akarboza – orlistat – inkretinová léčba – horní dyspeptický syndrom – dolní dyspeptický syndrom – pankreatitis – pneumatosis cystoides intestinalis

Dyspeptic syndrome associated with antidiabetic therapy

Summary: Dyspeptic syndrome is a common complication of treatment with antidiabetic drugs. This may be a trivial as well as a very serious complication. Nausea, vomiting, diarrhoea, abdominal pain, loss of appetite and taste disturbances are the most common symptoms of dyspeptic problems in patients treated with metformin. They rarely are a reason for treatment discontinuation. Dyspeptic syndrome is a common complication in patients treated with acarbose, this may be prevented by reduced intake of sucrose. Pneumatosis cystoides intestinalis is a rare complication in acarbose-treated patients. Antiobesity agent orlistat is frequently associated with dyspeptic symptoms, particularly if fat intake is not reduced. Treatment with drugs affecting the incretin system (dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and glucagon-like peptide-1 receptor agonists) is very rarely complicated by acute pancreatitis. Glucagon-like peptide-1 receptor agonists may cause dyspeptic symptoms (nausea, vomiting, diarrhoea) at the beginning of treatment. These complaints usually cease and the treatment usually does not need to be discontinued.

Key words: metformin – acarbose – orlistat – incretin treatment – upper dyspeptic syndrome – lower dyspeptic syndrome – pancreatitis – pneumatosis cystoides intestinalis

Úvod

Dyspeptický syndrom je souhrnné označení souboru různorodých trávicích potíží, které jsou většinou projevem chorob trávicího traktu, vyskytují se však i jako průvodní jev při onemocnění jiných orgánů. Rozlišuje se dyspeptický syndrom horního typu a dolního typu.

Horní typ se projevuje bolestí nebo dyskomfortem (pocit tlaku, plnosti, předčasné sytosti, říhání, nechutenství, odpor k jídlu, zvracení, nauzea, pálení žáhy, kyselá regurgitace) v horní polovině břicha. U **dolního typu** dominují bolesti v břiše nejspíše spastického rázu, obvykle související s pasáží tráveniny (pocit plnosti nebo nadmutí s nadměrnou flatulencí nebo bez ní, škroukání, sklon k průjmu/zácpě/střídavé stolici, změny v kvalitě a vzhledu stolice).

Dyspeptické potíže jsou jako nevýhoda, prokázána na základě poznatků

medicíny založené na důkazech, uvedeny v přehledu antidiabetik, používaných v léčbě diabetu 2. typu, u metforminu, inhibitorů α -glukosidáz a agonistů hormonu GLP 1 [1].

Dyspeptický syndrom a klasická antidiabetika

Metformin je lékem první volby a dnes je doporučován k zařazení do léčby ihned při zjištění diagnózy diabetu 2. typu. Podle doporučení Americké diabetologické asociace [2] je vhodný i u prediabetu, který představuje významně zvýšené riziko kardiovaskulárních komplikací. Metformin by tedy měl být použit i u osob s prediabetem, u nichž je přítomen ještě alespoň jeden další rizikový faktor aterosklerózy (věk mladší než 60 let, BMI 35 kg/m² a více, diabetes u prvostupňových příbuzných, zvýšené triglyceridy, snížený

HDL-cholesterol, arteriální hypertenze, glykovaný hemoglobin – HbA_{1c} vyšší než 6,0 % DCCT (4,3 % IFCC)). S ohledem na další postupně prokazované příznivé efekty metforminu [3] (např. antionkogenní efekt a vliv na imunitu) je jasné, že metformin má široké využití. U některých pacientů se mohou vyskytnout, zejména na počátku léčby, dyspeptické potíže. Účinně jim lze předcházet nižší terapeutickou dávkou na začátku léčby (500 mg 1–2krát denně, s důrazným upozorněním na těsnou vazbu na jídlo – po snídani a po večeři), případně 850 mg v jedné tabletě, nejlépe těsně po večeři. Po 5 až 7 dnech je vhodné dávku zvýšit na 850 mg nebo 1 000 mg 2krát denně a dále na potřebnou terapeutickou dávku. K nejčastějším projevům dyspeptických potíží patří nevolnost, zvracení, průjem, bolesti břicha,

ztráta chuti k jídlu, změny chuti. Dyspeptické potíže mohou limitovat definitivní dávku, většinou však spontánně odezní. Mohou být mírnější při medikaci metforminem XR s postupným uvolňováním účinné látky, někteří pacienti využívají i formy prášku.

Akarbóza patří k inhibitorům α -glukosidáz. Tyto léky snižují postprandiální hyperglykémii zpomalením absorpce glukózy v zažívacím traktu, přičemž neovlivňují utilizaci glukózy ani sekreci inzulínu. Nevýhodou jsou časté vedlejší účinky – průjem, bolesti břicha, nauzea. Může se objevit ale i zvracení a ileózní stav. Z hlediska možných vedlejších účinků v trávicím traktu je akarbóza kontraindikována u pacientů s nespecifickými střevními záněty a gastroparézou [4]. Vzácnou komplikací je pneumatosis cystoides intestinalis. Tento stav je charakterizován mnohočetnými cystami s plynovým obsahem ve střevní stěně, submukóze nebo subserózní vrstvě stěny střeva. Jestliže jde o nález v tlustém střevě, označuje se termínem pneumatosis cystoides coli (synonymum pro pneumatosis cystoides intestinalis v tenkém střevě). Tento nález sekundárně provází řadu gastrointestinálních poruch i onemocnění jiných orgánů, může být ale i vzácnou komplikací léčby inhibitory α -glukosidáz.

V literatuře bylo popsáno několik případů této vzácné komplikace při léčbě inhibitory α -glukosidáz, a to po akarbóze (tab. 1) i voglibóze, která se u nás nepoužívá.

V roce 2009 byl například popsán případ 65leté ženy, u které byla provedena hemikolektomie po 12 letech léčby akarbózou v denní dávce 150 mg. 3 měsíce před přijetím do nemocnice si stěžovala na bolest v levé polovině břicha. Byla diagnostikována polypósis coli a divertikulóza. Při koloskopickém a tomografickém vyšetření byla v ascendentní části tlustého střeva zjištěna pneumatosis cystoides, v sigmoideu divertikulóza. Při histologickém vyšetření byl popsán vzorek střevní mukózy. Akarbóza byla vysazena a při kontrolní koloskopii po 3 měsících nebyly žádné polypózní útvary nalezeny. Pneumatosis cystoides může být zdrojem diagnostických rozpaků a měli bychom na ni pomyslet hlavně u pacientů s mnohočetnými střevními polypózními lézemi, zejména u diabetiků s autonomní neuropatií, projevující se zpomalením střevní motility, kteří užívají akarbózu nebo kortikoidy [5].

V roce 2008 byl popsán případ 69letého muže, u kterého byla v roce 2004 diagnostikována myasthenia gravis a užíval kortikoidy. Od roku 2005 byl léčen na diabetes sulfonylureovým antidiabetikem, o rok později byla do medikace přidána akarbóza a v roce 2007 došlo k diagnostice pneumatosis cystoides intestinalis [6].

Tablety akarbózy se mají polykat těsně před jídlem vcelku a zapíjet malým množstvím tekutiny. Účinnou prevencí dyspeptických potíží může být i rozžvýkání tablety s prvními sousty jídla. Frekvenci a závažnost dys-

peptických projevů zvyšuje nedodržování dietních omezení a také současná medikace neomycinu. Při léčbě akarbózou je nutné upravit příjem sacharózy, protože zvýšená fermentace cukrů v tlustém střevě způsobuje často střevní dyskomfort nebo průjem.

Orlistat

Lipáza štěpí triglyceridy na monoglyceridy a volné mastné kyseliny. Monoglyceridy a volné mastné kyseliny se slučují se žlučovými kyselinami a vytvářejí micely, které procházejí do střevního lumen. V enterocytech se znovu tvoří triglyceridy a ty jsou střevem vylučovány. Orlistat je látka, kterou lze označit jako inhibitor vstřebávání živin, v tomto případě tuku. Tato látka se využívá při snižování nadváhy u obézních diabetiků 2. typu a lze ji kombinovat se všemi dnes dostupnými antidiabetiky s výjimkou akarbózy. Léčba orlistatem bývá často provázena nepříjemnými vedlejšími gastrointestinálními účinky. V randomizované studii XENDOS s orlistatem byla většina gastrointestinálních potíží popsána jako mírná a provázela zejména 1. fázi léčby. Během 1. roku léčby se vyskytl alespoň jeden gastrointestinální příznak u 91 % pacientů léčených orlistatem vs 65 % u pacientů léčených placebem, během 4 let to bylo 36 % vs 23 % pacientů. Podobně tomu bylo i u závažných gastrointestinálních příhod (32,2 % s orlistatem vs 32,2 % s placebem) [7].

V randomizované studii s orlistatem, provedené u 539 obézních dětí

Tab. 1. Kazuistiky pneumocystis cystoides intestinalis (PCI) spojené s léčbou akarbózou. Podle [6].

Pacient	Dávka a doba léčby akarbózou	Další onemocnění kromě diabetu	Další léky	Trvání léčby a výsledek léčby PCI
žena, 87 let	150 mg/den, 1 rok	hypotyreóza	sulfonylurea	konzervativní, 5 dnů, údrava
žena, 55 let	300 mg/den, 42 dnů	Pemphigus vulgaris	inzulin, steroidy, imunosupresiva	konzervativní, údrava
žena, 73 let	150 mg/den, 8 let	Henoch-Schonleinova purpura	sulfonylurea, steroidy	konzervativní, údrava
muž, 66 let	dávka neznáma, 11 let	?	?	konzervativní, údrava, 21 dnů
žena, 64 let	dávka neznáma, 3 roky	?	inzulin	konzervativní, údrava za 15 dnů

a mladistvých ve věku 12–16 let (BMI 35,6 kg/m²), byly gastrointestinální účinky mírné a léčba musela být přerušena u pouhých 2% pacientů, cholelitiáza s cholecystektomií vedla k přerušení léčby orlistatem u 3% obézních pacientů[8].

V klinické praxi si pacienti stěžují na průjem, olejnatou stolici, flatulenci, meteorismus, ale i bolesti břicha a další projevy dyspepsie. Pravděpodobnost výskytu těchto obtíží stoupá u diety s vysokým obsahem tuku (větší než 30% podíl tuku, např. 67 g tuku v dietě s energetickým obsahem 2 000 kcal/den). Velmi účinnou prevencí dyspeptických projevů je snížení příjmu tuku v dietě.

Dyspeptický syndrom a léky ovlivňující inkretinový systém

V diabetologii je dnes používána nová skupina léků, ovlivňující inkretinový systém. Patří sem inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP 4) – perorální gliptiny a injekční agonisté receptoru glukagon like peptidu – 1 (GLP 1) – exendiny (exenatid, lixisenatid) nebo analoga GLP-1 (liraglutid). Jsou vázány pouze na předpis diabetologa, případně internisty, a zatím je možno je využít pouze v kombinační léčbě [9]. Tyto nové léky mají podobný antihyperglykemický efekt jako dosavadní antidiabetika (snižují hodnotu HbA_{1c} přibližně o 1–2%), ale bez rizika hypoglykemie a s významným metabolickým efektem. To se týká především exenatidu a liraglutidu, ale i gliptinů. Inkretinová mimetika významně snižují hmotnost, gliptiny – sitagliptin, vildagliptin a saxagliptin – jsou váhově neutrální. Exenatid, liraglutid a vildagliptin rovněž prokazatelně snižují krevní tlak. Agonisté GLP 1 receptoru mají pravděpodobně i kardioprotektivní efekt, ovlivňují endoteliální dysfunkci, snižují vazokonstrikci a působí protektivně na myokard. Nová farmaka mají jasně vymezené indikace, kontraindikace i vedlejší účinky, k nimž patří i dyspeptické potíže a diskutované riziko pankreatitidy.

Tab. 2. Gastrointestinální poruchy při léčbě exenatidem v dlouhodobých kontrolovaných studiích fáze 3. Podle SPC Byetta.

	Velmi časté (= a více než 1/10)	Frekvence Časté (= a více než 1/10 a méně než 1/100)	Méně časté (= a více než 1/1 000 a méně než 1/100)
nauzea	x		
zvracení	x		
průjem	x		
dyspepsie		x	
bolesti břicha		x	
gastroezofageální reflux		x	
abdominální distenze		x	
akutní pankreatitis			x*

*Případy akutní pankreatitidy byly méně časté ve všech léčebných skupinách.

GLP 1 kromě glukózodependentního zvýšení sekrece inzulínu a snížení sekrece glukagonu zpomaluje vyprazdňování žaludku a sekreci žaludeční kyseliny, a tím zpomaluje absorpci živin z trávicího traktu [10–13].

Hlavním efektem je snížení hyperglykemie spojené s absorpcí potravy. Delší setrvání potravy v žaludku v důsledku zpomaleného vyprazdňování může navodit pocit sytosti, a tím snížit energetický příjem. GLP 1 receptory jsou přítomny i v oblastech mozku – kmene (area postrema, subfornikální orgán), které jsou považovány za klíčové v pocitu navození sytosti bez závislosti na přítomnosti potravy v žaludku. To je další možná příčina snížení energetického příjmu. Tyto efekty

lze pozorovat i při léčbě agonisty GLP 1 receptoru.

Při léčbě exenatidem má část pacientů nauzeu, pocity plnosti, může se objevit i průjem. V klinických studiích jsou tyto potíže popisovány až v 50% a byly nejčastějším důvodem přerušování léčby u 2–4,6% pacientů (tab. 2) [14–16].

Postupně přibývají zkušenosti s exenatidem v klinické praxi a ukazuje se, že výskyt zmíněných dyspeptických účinků je při správné indikaci, a zejména při správném poučení pacientů, mnohem nižší. Důležitá je také správná titrace dávek a dodržení časového intervalu (tedy během 60 min před jídlem). U liraglutidu jsou nauzea a zvracení ještě méně časté (tab. 3) a objevují

Tab. 3. Výskyt nauzey při léčbě liraglutidem v klinickém programu LEAD [18].

		Nauzea (%)	Ukončení léčby liraglutidem pro nauzeu (n/celkový počet pacientů)
LEAD-3 monoterapie	Liraglutid 1,8 mg	29	5/246
	Glimepirid	9	0/248
LEAD-2 + metformin	Liraglutid 1,8 mg	19	15/242
	Glimepirid	3	0/242
LEAD-1 + glimepirid	Liraglutid 1., mg	7	2/234
	Rosiglitazon	3	0/231
LEAD-4 + metformin + rosiglitazon	Liraglutid 1,8 mg	40	16/178
	placebo	9	0/175
LEAD-5 + metformin + glimepirid	Liraglutid 1,8 mg	14	2/230
	Glargin	1	0/232

se jen krátce na začátku léčby [17,18]. I v klinických studiích, které nyní probíhají s dalším GLP 1 agonistou, lixisenatidem, je výskyt dyspeptických potíží (převažuje nauzea, případně zvracení nebo průjem) nízký a příznaky jsou mírné [19]. Důležité je, že hmotnostní úbytek není u exenatidu ani liraglutidu vázán na dyspeptické projevy [20].

U gliptinů se dyspeptické potíže prakticky nevyskytují. U vildagliptinu je např. v SPC uváděna pouze nevolnost, a to u dávky 100 mg v kombinaci s metforminem, a zácpa v případě dávky 50 mg v kombinaci se sulfonylureou [21].

Při léčbě inkretinovými léky byl také zaznamenán výskyt pankreatitid. Při úvahách o její patogenezi se uvažuje o idiosynkrazii, výsledky experimentů ale nejsou přesvědčivé (málo zvířat, krátký čas, není provedeno histologické vyšetření) [22]. U pacientů s diabetem 2. typu je vyšší výskyt faktorů (žlučové kameny, hypertriglyceridemie), které zvyšují riziko pankreatitidy. Metaanalýza z roku 2009 uvádí 2,83krát vyšší výskyt akutní pankreatitidy u diabetiků 2. typu než u nediabetiků [23]. Ani srovnání výskytu akutní pankreatitidy při různém typu antidiabetické léčby z let 2004–2008 neukázalo vyšší výskyt pankreatitidy u inkretinových léků (exenatid vs metformin s glibenclamidem a sitagliptin vs metformin s glibenclamidem) [24]. V metaanalýze z roku 2010, v které byly hodnoceny 2. a 3. fáze klinických studií s exenatidem, liraglutidem, albiglutidem, tasoglutidem a postmarketingová hlášení americkému FDA (Food and Drug Administration), je zaznamenáno 8 případů pankreatitid v souvislosti s léčbou exenatidem v klinických studiích a 36 případů z postmarketingového sledování, u liraglutidu 4 případy [25]. Podle informací pro léčbu exenatidem (Byetta) musí být pacienti informováni o charakteristických projevech akutní pankreatitidy, tedy vytrvalé a silné bolesti břicha. Při podporné léčbě bylo pozorováno odeznění známek pankreatitidy. Pokud vznikne

podezření na pankreatitidu, léčba má být ukončena. Při anamnéze pankreatitidy nebo přítomnosti rizikových faktorů jejího vzniku není vhodné zahajovat léčbu exenatidem, ale ani dalšími inkretinovými léky.

Zpráva FDA z 25. 9. 2009 eviduje v postmarketingovém sledování výskyt 88 pankreatitid (z toho 2 hemoragické/nekrotizující) při léčbě sitagliptinem [26]. SPC pro sitagliptin bylo doplněno o doporučení monitorovat pečlivě pacienty ohledně rozvoje pankreatitidy a případně včas přerušit léčbu. Riziko pankreatitidy u pacientů s pankreatitidou v anamnéze není známo, ale vždy je nutné pečlivé monitorování klinického stavu. Metaanalýza preklinických a 19 klinických studií (10 264 pacientů, léčených sitagliptinem až 2 roky) ukázala, že u pacientů léčených sitagliptinem, není riziko pankreatitidy vyšší (0,08 pankreatitidy na 100 pacientů se sitagliptinem za rok vs 0,10 případů na 100 pacientů neléčených sitagliptinem za rok) [27]. Dosud nevyřešenou otázkou je možný vývoj chronické pankreatitidy u diabetiků léčených látkami ovlivňujícími receptor pro GLP 1. Mechanismus vzniku případné chronické pankreatitidy je nejasný. Uvažuje se o poruše mikroanatomie systému acinárních a duktálních buněk. Enzymy mohou vyvolat lokální zánět, více odumírají acinární buňky, cytokiny indukují chronickou duktální proliferaci a dochází k deformaci a obstrukci ductů pankreatu. Podle některých názorů by mohly inkretinové léky aktivovat regeneraci ductů [28], replikaci ductů (nejčastěji při mírné chronické pankreatidě jako případném rizikovém faktoru adenokarcinomu pankreatu) [29,30]. U obézních osob a diabetiků 2. typu byla zjištěna zvýšená replikace pankreatických duktálních buněk [31]. Metformin může proliferaci buněk duktálních vývodů v pankreatu bránit [32].

Závěr

Výskyt dyspeptického syndromu jako nežádoucího účinku při antidiabetické

léčbě je nízký. Gastrointestinální nežádoucí účinky se mohou vyskytnout při léčbě metforminem, akarbózou, orlistatem a inkretinovými léky.

Pankreatitis je jako komplikace léčby inkretinovými léky zaznamenána jen vzácně, její průběh je většinou mírný. U pacientů s diabetem 2. typu je výskyt pankreatitidy obecně vyšší a při léčbě analogy GLP 1 receptoru je srovnatelný. Pravděpodobnost vzniku pankreatitidy lze zmírnit současnou medikací metforminem. Další získané zkušenosti s inkretinovými léky tyto závěry v budoucnu ověří.

Při hodnocení dyspeptických potíží pacienta s diabetem je nutné počítat i s možnou alterací vnímání bolesti. Dyspeptickým potížím lze většinou předejít správnou volbou dávek léku s postupným titrováním dávek a správnou vazbou na jídlo.

Literatura

1. Schernthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 2010; 53: 1258–1269.
2. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA et al. American Diabetes Association. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care* 2007; 30: 753–759.
3. Svačina Š. Postavení metforminu jako antidiabetika první olby. *Vnitř Lék* 2010; 56: 1225–1227.
4. eMC. SPC Glucobay 50 mg tablets. <http://www.medicines.org.uk/emc/medicine/19972/SPC/Glucobay+50mg+tablets/>.
5. Vogel Y, Buchner NJ, Szpakowski M et al. Pneumatosis cystoides intestinalis of the ascending colon related to acarbose treatment: a case report. *J Med Case Reports* 2009; 3: 9216.
6. Tsujimoto T, Shioyama E, Moriya K. Pneumatosis cystoides intestinalis following alpha-glucosidase inhibitor treatment: a case report and review of the literature. *World J Gastroenterol* 2008; 14: 6087–6092.
7. Torgerson JS, Hauptman J, Boldrin MN et al. 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: 155–161.
8. Chanoine JP, Hampl S, Jensen C et al. Effect of orlistat on weight and body composi-

tion in obese adolescents: a randomized controlled trial. *JAMA* 2005; 293: 2873–2883.

9. Šmahelová A. Nová farmaka v léčbě diabetu a s čím se může dnes praktický lékař setkat. In: *Léčba diabetika v praxi V*. Praha: JS Partner, s.r.o. 2009.

10. Kieffer TJ, Habener JF. The glucagon-like peptides. *Endocr Rev* 1999; 20: 876–913.

11. Flint A, Raben A, Astrup A et al. Glucagon-like peptide 1 promotes satiety and suppresses energy intake in humans. *J Clin Invest* 1998; 101: 515–520.

12. Wettergren A, Schjoldager B, Mortensen PE et al. Truncated GLP-1 (proglucagon 78-107-amide) inhibits gastric and pancreatic functions in man. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 665–673.

13. During MJ, Cao L, Zuzga DS et al. Glucagon-like peptide-1 receptor is involved in learning and neuroprotection. *Nat Med* 2003; 9: 1173–1179.

14. Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 275–286.

15. Gallwitz B. Exenatide in type 2 diabetes: treatment effects in clinical studies and animal study data. *Int J Clin Pract* 2006; 60: 1654–1661.

16. Barnett AH, Burger J, Johns D et al. Tolerability and efficacy of exenatide and titrated insulin glargine in adult patients with type 2 diabetes previously uncontrolled with metformin or a sulfonylurea: a multinational, randomized, open-label, two-period, crossover noninferiority trial. *Clin Ther* 2007; 29: 2333–2348.

17. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type

2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.

18. Garber A, Henry R, Ratner R et al. LEAD-3 (Mono) Study Group. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373: 473–481.

19. Christensen M, Knop FK, Holst JJ et al. Lixisenatide, a novel GLP-1 receptor agonist for the treatment of type 2 diabetes mellitus. *IDrugs* 2009; 12: 503–513.

20. Vilsbøll T, Zdravkovic M, Le-Thi T et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30: 1608–1610.

21. SPC Galvus 50 mg tablets. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000771/WC500020327.pdf.

22. Butler PC, Matveyenko AV, Dry S et al. Glucagon-like peptide-1 therapy and the exocrine pancreas: innocent bystander or friendly fire? *Diabetologia* 2010; 53: 1–6.

23. Noel RA, Braun DK, Patterson RE et al. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 834–838.

24. Dore DD, Seeger JD, Arnold Chan K. Use of a claims-based active drug safety surveillance system to assess the risk of acute pancreatitis with exenatide or sitagliptin compared to metformin or glyburide. *Curr Med Res Opin* 2009; 25: 1019–1027.

25. Anderson SL, Trujillo JM. Association of pancreatitis with glucagon-like pep-

tide-1 agonist use. *Ann Pharmacother* 2010; 44: 904–909.

26. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/DrugSafetyInformationforHealthcareProfessionals/ucm183764.htm>

27. Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT et al. Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 984–990.

28. Stoffers DA, Kieffer TJ, Hussain MA et al. Insulinotropic glucagon-like peptide 1 agonists stimulate expression of homeodomain protein IDX-1 and increase islet size in mouse pancreas. *Diabetes* 2000; 49: 741–748.

29. Landi S. Genetic predisposition and environmental risk factors to pancreatic cancer: A review of the literature. *Mutat Res* 2009; 681: 299–307.

30. Jura N, Archer H, Bar-Sagi D. Chronic pancreatitis, pancreatic adenocarcinoma and the black box in-between. *Cell Res* 2005; 15: 72–77.

31. Butler PC, Matveyenko AV, Dry S et al. Glucagon-like peptide-1 therapy and the exocrine pancreas: innocent bystander or friendly fire? *Diabetologia* 2010; 53: 1–6.

32. Matveyenko AV, Dry S, Cox HI et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effect of Sitagliptin in the human islet amyloid polypeptide transgenic rat model of type 2 diabetes, interactions with metformin. *Diabetes* 2009; 58: 1644–1645.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

www.lfhk.cuni.cz

e-mail: smahelov@lfhk.cuni.cz

Doručeno do redakce: 21. 2. 2011