

# Patofyziologické podklady inkretinové léčby: dokáže ještě více, než si myslíme?

M. Haluzík<sup>1</sup>, M. Urbanová<sup>1</sup>, D. Haluzíková<sup>1,2</sup>, P. Trachta<sup>1</sup>

<sup>1</sup> III. interní klinika 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta prof. MUDr. Štěpán Svačina, DrSc., MBA

<sup>2</sup> Ústav tělovýchovného lékařství 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta doc. MUDr. Zdeněk Vilík, CSc.

**Souhrn:** Inkretinová léčba diabetu je založena buď na zvýšení hladin endogenního glukagon-like peptidu-1 (GLP-1) pomocí inhibice enzymu dipeptidyl-peptidázy-4 degradujícího GLP-1 (gliptiny), nebo na podávání látek aktivujících GLP-1 receptor (GLP-1 agonisté). Oba přístupy vedou ke zvýšení sekrece inzulínu a snížení sekrece glukagonu, což zlepšuje kompenzaci diabetu. Výhodou gliptinů je minimální výskyt nežádoucích účinků, váhová neutralita a možný ochranný efekt na  $\beta$ -buňky pankreatu. GLP-1 agonisté navíc konzistentně snižují hmotnost a krevní tlak a jejich účinek na kompenzaci diabetu i pravděpodobnost ochranného vlivu na  $\beta$ -buňky je poněkud výraznější než v případě gliptinů. Ani jedna z lékových skupin navíc nezvyšuje riziko hypoglykemie. Kromě dobře známých metabolických účinků inkretinové léčby se předpokládají i další efekty potenciálně velmi výhodné nejen pro pacienty s diabetem 2. typu. Intenzivně jsou sledovány možné přímé pozitivní účinky inkretinové léčby na myokardiální metabolismus i funkci, pozitivní vliv na endoteliální dysfunkci a v neposlední řadě také možné neuroprotektivní efekty. Spektrum užití GLP-1 agonistů by se navíc v budoucnu mohlo rozšířit i na obézní pacienty s diabetem 1. typu a pacienty s obezitou bez diabetu. Cílem tohoto sdělení je shrnout jednak metabolické účinky inkretinové léčby, jednak její další extrapankreatické efekty a nastínit perspektivy možného širšího využití této léčby.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus 2. typu – inkretinová léčba – kardiovaskulární komplikace – hypoglykemie

## Pathophysiological background for incretin therapy: is it capable of more than we think?

**Summary:** Incretin-based therapy functions through the increase of endogenous glucagon-like peptide-1 (GLP-1) levels due to inhibition of dipeptidyl peptidase-4 – an enzyme degrading GLP-1 (gliptins) or through the administration of drugs activating GLP-1 receptor (GLP-1 agonists). Both approaches increase insulin and decrease glucagon secretion leading to improved diabetes compensation. The advantages of gliptins include little side effects, body weight neutrality and potential protective effects on pancreatic  $\beta$  cells. GLP-1 agonists on the top of that consistently decrease body weight and blood pressure and their effects on diabetes compensation and likelihood of protective effects on  $\beta$  cells is somewhat higher than those of gliptins. Another advantage of both approaches includes their safety with respect to induction of hypoglycemia. In addition to well-known metabolic effects, other potentially beneficial consequences of incretin based therapy in both type 2 diabetic and non-diabetic patients are anticipated. Direct positive effects of incretin-based therapy on myocardial metabolism and function as well as its positive influence on endothelial dysfunction and neuroprotective effects are intensively studied. The possible indications for GLP-1 agonists could be in future further widened to obese patients with type 1 diabetes and obese patients without diabetes. The aim of this review is to summarize both metabolic and extrapancreatic effects of incretin-based therapies and to outline perspectives of potential wider use of this treatment approach.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus – incretin-based therapy – cardiovascular complications – hypoglycemia

## Úvod

Stoupající prevalence obezity a diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je typickým jevem prakticky ve všech vyspělých zemích světa včetně České republiky [1,2]. Mnohočetné příčiny tohoto stavu jsou vcelku dobře definovány, jejich účinné ovlivnění je však velmi obtížné [3]. Změna životního stylu s výrazným omezením fyzické aktivity a snadnou dostupností kaloricky bohaté potravy pro všechny obyvatele vyspělých zemí světa v kombinaci s genetickým nastavením našeho organismu na šetření

energií vede k postupnému zvyšování hmotnosti [4]. Obezita je pak výrazným rizikovým faktorem vzniku inzulínové rezistence a u predisponovaných jedinců posléze i DM2T [5]. Zároveň se vznikem diabetu se také často rozvíjí poruchy metabolismu lipidů, arteriální hypertenze, prokoagulační stav a řada dalších odchylek, které společně označujeme jako metabolický syndrom či syndrom inzulínové rezistence [6,7]. Uvedená kombinace je z dlouhodobého hlediska nebezpečná z důvodu výraznému zvýšení rizika kardiovaskulár-

ních onemocnění [8]. Dosavadní léky diabetu 2. typu dokážou u řady pacientů kompenzaci dočasně zlepšit [9]. Velkým problémem však zůstává postupný vzestup hmotnosti při podávání většiny používaných antidiabetik včetně inzulínu a také progresivní zhoršování funkce  $\beta$ -buněk u většiny pacientů. Hledání ideálního léku diabetu 2. typu sice zatím není u konce, avšak léčba založená na inkretinovém principu se tomtuto ideálu ze všech dostupných antidiabetik včetně moderních inzulínů zatím blíží zřejmě nejvíce.

## Nový přístup v terapii DM2T: léčba založená na inkretinovém principu

Jako inkretiny označujeme 2 hormony produkované v tenkém střevě - glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) a GIP (gastriční inhibiční polypeptid) [10]. U většiny diabetiků 2. typu je přítomna dysfunkce inkretinového systému projevující se nedostatečným vzestupem GLP-1 po požití potravy a sníženou citlivostí  $\beta$ -buněk pankreatu na účinky GIP a částečně i GLP-1 [11]. Patofyziologické důsledky dysfunkce inkretinového systému jsou značné, jejich klinická důležitost byla však plně objasněna, a především klinicky využita až v posledním desetiletí. Vzhledem ke krátkému poločasu GLP-1, který je v řádu minut inaktivován enzymem dipeptidyl peptidázou 4 (DPP-4), není praktické využívat k léčbě DM2T podávání GLP-1. Dva možné léčebné přístupy s využitím inkretinového systému jsou tak založeny jednak na podávání inhibitorů DPP-4 neboli gliptinů, které prodlužují poločas endogenního GLP-1 [12], jednak na podání tzv. GLP-1 agonistů, tedy látek rezistentních k účinku DPP-4, které stimulují GLP-1 receptor [13]. DPP-4 inhibitory - tzv. gliptiny - vedou ke snížení především postprandiální glykemie s minimem nežádoucích účinků včetně zanedbatelného výskytu hypoglykemie. Některé experimentální studie svědčí také pro možnost protektivního vlivu gliptinů na  $\beta$ -buněk pankreatu [14]. Klinicky však tyto účinky zatím potvrzeny nebyly. Gliptiny se tak zdají být výhodnou alternativou k derivátům sulfonylurey především v počátečních stádiích DM2T. Výhodné však může být i jejich kombinační podání v pozdějších stádiích diabetu včetně kombinace s bazálním inzulínem.

Ještě výraznější restituce účinků GLP-1 je možné dosáhnout pouze podáváním GLP-1 agonistů [15]. GLP-1 agonisté vedou u diabetiků 2. typu k významnému snížení glykemie a glykovaného hemoglobinu díky zvýšené stimulaci inzulínové sekrece a poklesu

hladin glukagonu [16]. Tyto účinky jsou shodné s gliptiny, GLP-1 agonisté jsou však kvantitativně účinnější. Při podávání GLP-1 agonistů však oproti gliptinům dochází také ke snížení příjmu potravy, zpomalení vyprazdňování žaludku, k poklesu tělesné hmotnosti a také k mírnému snížení systolického i diastolického krevního tlaku [17]. Gliptiny mohou u některých pacientů také vést k mírnému snížení tělesné hmotnosti, obecně jsou však z hlediska váhového ovlivnění označovány spíše jako neutrální. Podobně mírný pokles krevního tlaku byl popsán i v některých studiích s gliptiny. Kombinace účinků GLP-1 agonistů je v rámci stávajícího portfolia antidiabetických léků včetně inzulínu unikátní. Pokles tělesné hmotnosti odlišuje GLP-1 agonisty od většiny ostatních antidiabetik, která obvykle tělesnou hmotnost spíše zvyšují. Snížení hmotnosti vede nezávisle na dalších přímých účincích těchto léků ke zlepšení inzulínové senzitivity, hladin sérových lipidů a umožňuje také mnohdy snížení dávek dalších antidiabetik. Mezi další výhody GLP-1 agonistů patří minimální výskyt hypoglykemií a také komplementarita jejich působení k účinkům dalších perorálních antidiabetik.

## GLP-1 agonisté a gliptiny dostupné v České republice

V České republice jsou v současné době k dispozici 3 preparáty ze skupiny gliptinů (sitagliptin, vildagliptin a saxagliptin) a 2 preparáty ze skupiny GLP-1 agonistů (exenatid a liraglutid). V případě dostupných gliptinů je obtížné porovnávat jejich účinnost v léčbě DM2T, protože přímé srovnávací studie nejsou k dispozici. Uvedené 3 preparáty se do jisté míry odlišují strukturou molekuly, metabolismem a také rozsahem možných klinických kombinací, což je však primárně dáno dobou, kdy byly uvedeny na trh [18]. Vliv dostupných gliptinů na kompenzaci diabetu lze považovat za srovnatelný. Na další údaje, např. o vlivu na kardiovaskulární komplikace, si mu-

síme počkat až po dokončení právě probíhajících studií zaměřených na kardiovaskulární účinky těchto léků.

V případě 2 dostupných GLP-1 agonistů jsou odlišnosti poněkud zjevnější, navíc je k dispozici i přímá srovnávací studie liraglutidu s exenatidem. V současné době dostupný exenatid je vzhledem ke kratšímu poločasu nutné podávat 2krát denně, což vysvětluje jeho výraznější účinnost při snížení postprandiální glykemie a menší efekt na glykemie na lačno [19]. Liraglutid je naopak možné podávat pouze 1krát denně a jeho účinky na glykemie na lačno jsou výraznější než na glykemie postprandiální [20]. V přímém srovnání liraglutidu s exenatidem ve studii LEAD 6 byl liraglutid mírně účinnější ve snížení glykovaného hemoglobinu než exenatid 2krát denně (rozdíl 0,23 %), což bylo dáno jeho výraznějším vlivem na glykemie na lačno [21]. Naopak exenatid poněkud více snižoval postprandiální glykemie po snídani a večeři. Podávání liraglutidu bylo spojeno s mírně nižším výskytem nežádoucích účinků a hypoglykemií. Vliv na tělesnou hmotnost a krevní tlak byl u obou preparátů srovnatelný.

## Další účinky GLP-1

Zde se zaměříme na účinky prokázané buď při podávání GLP-1, nebo gliptinů či GLP-1 agonistů. Popisované účinky GLP-1 jsou z hlediska možného terapeutického využití velmi zajímavé. Je však nutné zdůraznit, že se jedná vesměs o účinky prokázané v experimentálních či pouze nevelkých klinických studiích. Možné klinické využití tak musí být nepochybně ještě potvrzeno dalšími klinickými výzkumy.

## GLP-1, nervový systém a příjem potravy

Zásadní pro účinky GLP-1 je interakce GLP-1 s periferními nervovými zakončeními v trávicím traktu [22]. Dosaďované poznatky nasvědčují tomu, že lokálně produkované GLP-1 ve střevních kapilárách působí na aferentní senzorická nervová zakončení z no-

dózních ganglií. Intraportální podání GLP-1 vede k ovlivnění vagální aktivity, což může představovat další velmi významný mechanismus ovlivnění endokrinní sekrece pankreatu a také gastrointestinální motility včetně vyprazdňování žaludku a ovlivnění příjmu potravy.

Podobně vede experimentální centrální podání GLP-1 intracerebrálně ke snížení pocitu hladu a příjmu potravy, přičemž hlavním místem působení je podle dostupných poznatků nucleus arcuatus, jehož zničení v experimentu centrální účinky GLP-1 potlačuje [23].

V současné době se předpokládá, že na centrálním působení GLP-1 se může podílet jak jeho centrální produkce, tak i reflexní působení přes ovlivnění periferních nervů. Nezodpovězenou otázkou zůstává, zda také periferně produkován GLP-1 může přímo působit v centrálním nervovém systému. Existuje možnost, že část periferně produkováného GLP-1 proniká do centrálního nervového systému např. přes subfornikální orgán nebo area postrema, kde je hematoencefalická bariéra propustnější. Na druhou stranu je otázkou, zda se za normálních okolností do CNS může dostat významnější množství periferně produkováného GLP-1, který je velmi rychle degradován účinkem dipetidyl-peptidázy 4 ve tkáních i cirkulaci.

Zajímavým experimentálně prokázaným poznatkem je, že centrální podání GLP-1 vede také ke snížení příjmu tekutin a stimulaci renální exkrece tekutin a sodíku [24]. Studie s infuzním podáním GLP-1 u diabetiků 2. typu prokázaly podobné účinky. Dlouhodobé podávání GLP-1 agonistů však příjem tekutin a jejich exkreci neovlivňuje.

Další dosud nedostatečně zodpovězenou otázkou je, jak dalece do centrálního nervového systému pronikají v současné době dostupné preparáty ze skupiny GLP-1 agonistů a nakolik je tento průnik a centrální působení zásadní pro jejich celkové metabolické i další účinky.

## Behaviorální a neuroprotektivní účinky GLP-1

Experimentální studie prokázaly, že transgenní myši se zvýšenou expresí GLP-1 receptoru v CNS se vyznačují změnami chování včetně zvýšení pohybové aktivity a aktivity při hledání potravy [25]. Zlepšeny byly u těchto zvířat i některé funkční motorické testy, což svědčí pro možnost, že centrální působení GLP-1 může hrát roli v regulaci lokomotorické aktivity.

Ještě zajímavější z hlediska možného terapeutického využití se jeví experimentálně prokázané poznatky o tom, že GLP-1 má v centrálním nervovém systému, podobně jako v pankreatu, proliferativní, neogenní a antiapoptotické účinky na neurony [26]. Podávání GLP-1 vedlo v jedné experimentální studii ke zvýšené diferenciaci a indukcii růstu neuritů u buněčné linie PC12 a chránilo na potkaním modelu hipokampální buňky před rozvojem apoptózy [24]. Myši s vyřazením GLP-1 receptoru se naopak vyznačují poruchami učení a při experimentálním poškození mozku je u nich průběh a rozsah změn v centrálním nervovém systému výraznější. Podávání GLP-1 agonistů má ve stejných modelech na poškození centrálního nervového systému protektivní účinky. GLP-1 agonisté by podle těchto experimentálních výsledků mohly mít příznivý vliv u neurodegenerativních chorob typu vaskulární demence, Alzheimerovy nemoci, demence v důsledku prodělaných cévních mozkových příhod a u Parkinsonovy nemoci [27,28]. Naše předběžné experimentální poznatky naznačují, že neuroprotektivní účinky by mohly mít také oba v klinické praxi používané GLP-1 agonisté – exenatid a liraglutid (Maletínská a Haluzík, nepublikované výsledky).

Expresí GLP-1 receptorů byla prokázána také v neuronech nodózních ganglií, což otevírá možnost vlivu GLP-1 či GLP-1 agonistů i na periferní nervový systém. V jedné experimentální studii bylo prokázáno, že podávání exendinu 4 (protein, jehož struktura byla

základem pro syntézu GLP-1 agonisty exenatidu) vedlo k částečnému zlepšení pyridoxinem-indukované neuropatie u potkanů [29]. Všechny uvedené poznatky byly však zatím prokázány pouze v experimentu a otázka, zda budou přítomny i při podávání GLP-1 agonistů u lidí, tak zůstává otevřená.

## Kardiovaskulární účinky GLP-1

Kardiomyocyty obsahují receptory pro glukagon a tento hormon má v srdci pozitivně inotropní a chronotropní účinky. Tohoto efektu se mimo jiné využívá při podávání glukagonu v léčbě bradykardií vyvolaných např. předávkováním beta-blokátory. Rovněž receptor pro GLP-1 je exprimován v kardiomyocytech [30]. Studie s exogenním podáváním GLP-1 myším prokázaly pozitivně inotropní i chronotropní účinky. V jiné studii vedlo podávání GLP-1 ke zvýšení krevního tlaku a tepové frekvence. V experimentech u anestezovaných potkanů bylo prokázáno, že podávání GLP-1 zvyšuje krevní tlak i pulz, a to při centrálním i periferním podání. U potkanů bez anestezie nebyly tyto vlivy jednoznačně prokázány. Dlouhodobé podávání GLP-1 či GLP-1 agonistů u diabetických experimentálních modelů spojených s hypertenzí vede naopak k poklesu krevního tlaku [31].

Přímý důkaz o působení GLP-1 v srdci přinesly studie na myších s vyřazením genu pro GLP-1 receptor. U těchto zvířat dochází již v relativně mladém věku (ve 2 měsících) ke snížení tepové frekvence a zvýšení end-diastolického tlaku [32]. V 5 měsících je u myši postrádající GLP-1 receptor již echokardiograficky detekovatelná hypertrofie levé komory, zhoršení její kontraktility a diastolické funkce. Na modelech reperfuze poškození myokardu bylo prokázáno, že podání GLP-1 vede ke zmenšení velikosti infarktového ložiska jak in vitro, tak in vivo [33,34]. V další experimentální studii na potkaních srdcích bylo prokázáno, že GLP-1 zvyšuje vychytávání glukózy kardiomyocyty díky zvý-

šení lokální produkce oxidu dusnatého a translokaci GLUT-1 receptorů k buněčné membráně [30]. V této studii došlo také ke zvýšení inzulinové senzitivity srdečního svalu.

Ve studiích na psím modelu dilatační kardiomyopatie bylo prokázáno, že infuze GLP-1 vede ke zlepšení funkce levé komory, tepového objemu a snížení end-diastolického plnicího tlaku [35]. Přestože většina studií sledovala vliv akutního podávání GLP-1, existuje i nedávno publikovaná studie Poornimy et al, které sledovala vliv 3měsíčního podávání GLP-1 v kontinuální infuzi u potkaního modelu diabetu 2. typu a arteriální hypertenze [36]. Podávání GLP-1 vedlo k významnému zlepšení přežití a k ochraně kardiální funkce u tohoto modelu, který jinak obvykle rozvine dilatovanou kardiomyopatii, což vede k předčasné mortalitě.

K dispozici je i několik klinických studií zaměřených na vlivy GLP-1 na srdeční funkci u lidí. V první studii Sokose et al bylo prokázáno, že 5měsíční infuzní podávání GLP-1 vedlo k významnému zlepšení ejekční frakce a kardiiovaskulární výkonnosti u pacientů se srdečním selháním [37]. V této studii nedošlo k významnému ovlivnění srdeční frekvence či krevního tlaku, což svědčí pro jiný mechanismus než vlivy pozitivně inotropní či chronotropní. V jiné studii vedlo 72hodinové podávání pacientům s infarktem myokardu a ejekční frakcí nižší než 40 % ke zlepšení ejekční frakce levé komory a také zlepšení skóre pohyblivosti stěn levé komory [38]. V jiné randomizované studii provedené u pacientů podstupujících srdeční bypass vedlo podávání GLP-1 agonistů ke snížení množství podávaných inotropně působících léků [39]. Ve stejné studii byla také snížena celková dávka inzulinu u skupiny léčené infuzí GLP-1.

Otevřenou otázkou stále zůstává přesný mechanismus, jakým vede podávání GLP-1 ke zlepšení srdeční funkce. V úvahu připadá přímé působení prostřednictvím GLP-1 receptoru, případně nepřímé vlivy prostřednic-

tím zlepšení hladin glukózy a inzulinu. In vitro a in vivo studie na myších a potkaních srdcích svědčí spíše pro přímé působení prostřednictvím GLP-1 receptorů. Stále však není jasné, zda je toto zlepšení dáno zvýšením vychytávání glukózy v kardiomyocytech a stimulací glykolýzy, nebo jinými signálními kaskádami, které dosud nebyly plně zdokumentovány.

Kromě studií zaměřených na podávání exogenního GLP-1 se podobně efektivní zdá být i podání GLP-1 agonistů. Podávání GLP-1 agonistů vede k celé řadě vlivů na cévní a srdeční funkci [40]. Účinky jsou velmi podobné výše popsaným vlivům exogenního GLP-1.

Podání exenatidu před experimentálním vyvoláním ischemie u prasečího modelu vedlo ke zmenšení velikosti infarktového ložiska a k prevenci zhoršení systolické a diastolické funkce [33]. Podobné účinky mělo i podání liraglutidu [34]. První klinickou studií, která prokázala zmenšení infarktového ložiska po podání GLP-1 agonisty u lidí, byla Lonborgova studie, ve které byl pacientům se STEMI infarktem myokardu podáván intravenózně exenatid [41].

Celkově jsou pozitivní kardiiovaskulární vlivy GLP-1 a GLP-1 agonistů potenciálně nesmírně zajímavé a významné. Jednalo by se totiž o první antidiabetika s přímým kardioprotektivním efektem. Velké mortalitní klinické studie, které by tyto efekty mohly prokázat, právě probíhají. Otevřenou otázkou také zůstává, zda jsou pozitivní vlivy GLP-1 agonistů prokazatelné pouze u pacientů s diabetem, nebo zda je možné je očekávat i u pacientů se srdečními onemocněními, kteří diabetes nemají.

### Další perspektivy využití inkretinové léčby

Další perspektivy inkretinové léčby budou jistě primárně dány skutečností, nakolik se podaří potvrdit nadejné výsledky výše uvedených studií v klinické praxi. V současné době pro-

bíhá řada studií s dostupnými gliptiny (sitagliptin – studie TECOS, saxagliptin – studie SAVOR) i GLP-1 agonisty (exenatid 1krát týdně – studie EXCEL, liraglutid – studie LEADER) zaměřených primárně na snížení výskytu kardiiovaskulárních komplikací. Výsledky těchto studií budou nepochybně zásadní pro definici přesného postavení inkretinové léčby v léčebném algoritmu diabetu 2. typu.

Další zajímavou otázkou je možnost podávání GLP-1 agonistů pacientům s obezitou bez diabetu 2. typu. I zde jsou jak pro exenatid, tak pro liraglutid k dispozici velmi pozitivní výsledky, jak pokud jde o pokles hmotnosti, tak o jeho dlouhodobé udržení. Na ověření v klinické praxi čekají i potenciální vlivy inkretinové léčby na ochranu  $\beta$ -buněk pankreatu.

Další skupinou pacientů, která by mohla výrazně profitovat z inkretinové léčby, jsou obézní diabetici 1. typu [42]. Zde by se mohlo uplatnit především snížení hmotnosti při podávání GLP-1 agonistů i zpomalení vyprazdňování žaludku, které by zpomalilo příliš rychlý vzestup postprandiální glykemie.

Kromě dostupných léků založených na inkretinovém principu se uvedení na trh postupně blíží další preparáty jak ze skupiny gliptinů, tak GLP-1 agonistů. Z gliptinů je nejbližší uvedení na trh v České republice linagliptin, DPP-4 inhibitor s unikátní strukturou a metabolizací umožňující jeho podávání ve všech stádiích renální insuficience bez nutnosti úpravy dávky [43]. Z GLP-1 agonistů je blízko uvedení na trh v České republice exenatid s podáváním 1krát týdně, který je signifikantně účinnější než exenatid s aplikací 2krát denně, navíc s nižším výskytem nežádoucích účinků [44]. V pokročilých fázích klinického testování je lixisenatid, další GLP-1 agonista na strukturní bázi exendinu-4, ovšem na rozdíl od klasického exenatidu s podáváním 1krát denně [45].

Možné neuroprotektivní vlivy GLP-1 agonistů i gliptinů jsou v současné



době předmětem studií, a v nejbližších letech by tak otázka jejich použití u pacientů s neurodegenerativními chorobami měla být alespoň částečně objasněna. Již nyní můžeme říci, že objev inkretinové léčby diabetu je nepochybně jedním ze zásadních mezníků v léčbě diabetu 2. typu v posledních 20 letech, a řada nových poznatků nasvědčuje tomu, že tato léčba může mít ještě daleko širší využití, než je tomu v současné době.

Podporováno MZOVFN2005 a SVV 262503.

## Literatura

- O'Rahilly S. Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *BMJ* 1997; 314: 955–959.
- Škrha J et al. Diabetes mellitus 2002 v České republice – epidemiologická studie. *DMEV* 2005; 8: 5–12.
- Ravussin E, Smith SR. Increased fat intake, impaired fat oxidation, and failure of fat cell proliferation result in ectopic fat storage, insulin resistance, and type 2 diabetes mellitus. *Ann NY Acad Sci* 2002; 967: 363–378.
- Banegas JR, López-García E, Gutiérrez-Fisac JL et al. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57: 201–208.
- Bell D. Pathophysiology of type 2 diabetes and its relationship to new therapeutic approaches. *Diabetes Educ* 2000; 26 (Suppl): 4–7.
- Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 207–223.
- Svačina S, Owen K. Syndrom inzulinové rezistence. Praha: Triton 2003.
- Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
- Škrha J. *Diabetologie*. Praha: Galén 2009.
- Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E199–E206.
- Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes. *Horm Metab Res* 2004; 36: 852–858.
- Gleeson JM, Berenbeim DM, Gilkin RJ. Incretin mimetics: promising new therapeutic options in the treatment of type 2 diabetes. *J Manag Care Pharm* 2005; 11: (7 Suppl): S2–S13.
- Doggrell SA. Is liraglutide or exenatide better in type 2 diabetes? *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2769–2772.
- Stamataros G, Schneider SH. Vildagliptin in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12: 1967–1973.
- Madsbad S. Exenatide and liraglutide: different approaches to develop GLP-1 receptor agonists (incretin mimetics) – preclinical and clinical results. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 463–477.
- Roubicek T, Mraz M, Bartlova M et al. The influence of 6-months treatment with exenatide on type 2 diabetes mellitus compensation, anthropometric and biochemical parameters. *Vnitř Lék* 2010; 56: 15–20.
- Haluzík M, Svačina Š. *Inkretinová léčba diabetu*. Praha: Mladá Fronta 2010.
- Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13: 7–18.
- 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.
- Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2009; 31: 2472–2488.
- 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.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell metabolism* 2006; 3: 153–165.
- Abu-Hamdan R, Rabiee A, Meneilly GS et al. Clinical review: The extrapancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides. *Journal Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 1843–1852.
- Ahrén B. GLP-1 and extra-islet effects. *Horm Metab Res* 2004; 36: 842–845.
- Acuna-Goycolea C, van den Pol A. Glucagon-like peptide 1 excites hypocretin/orexin neurons by direct and indirect mechanisms: implications for viscerally mediated arousal. *J Neurosci* 2004; 24: 8141–8152.
- Abbas T, Favre E, Hölscher C. Impairment of synaptic plasticity and memory formation in GLP-1 receptor KO mice: Interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2009; 205: 265–271.
- Wang XH, Li L, Hölscher C et al. Val8-glucagon-like peptide-1 protects against Abeta1-40-induced impairment of hippocampal late-phase long-term potentiation and spatial learning in rats. *Neuroscience* 2010; 170: 1239–1248.
- McClean PL, Gault VA, Harriott P et al. Glucagon-like peptide-1 analogues enhance synaptic plasticity in the brain: a link between diabetes and Alzheimer's disease. *Eur J Pharmacol* 2010; 630: 158–162.
- Perry T, Holloway HW, Weerasuriya A et al. Evidence of GLP-1-mediated neuroprotection in an animal model of pyridoxine-induced peripheral sensory neuropathy. *Exp Neurol* 2007; 203: 293–301.
- Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008; 117: 2340–2350.
- Barragán JM, Rodríguez RE, Blázquez E. Changes in arterial blood pressure and heart rate induced by glucagon-like peptide-1-(7-36) amide in rats. *Am J Physiol* 1994; 266: E459–E466.
- Gros R, You X, Baggio LL et al. Cardiac function in mice lacking the glucagon-like peptide-1 receptor. *Endocrinology* 2003; 144: 2242–2252.
- Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 501–510.
- Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; 58: 975–983.
- Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 955–961.
- Poornima I, Brown SB, Bhashyam S et al. Chronic glucagon-like peptide-1 infusion sustains left ventricular systolic function and prolongs survival in the spontaneously hypertensive, heart failure-prone rat. *Circ Heart Fail* 2008; 1: 153–160.
- Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 694–699.
- Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in

patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962–965.

**39.** Sokos GG, Bolukoglu H, German J et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100: 824–829.

**40.** Ban K, Kim KH, Cho CK et al. Glucagon-like peptide (GLP)-1(9-36)amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin(9-39) yet does not require the known GLP-1 receptor. *Endocrinology* 2010; 151: 1520–1531.

**41.** Lønborg J, Vejlsstrup N, Kelbæk H et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2011. Epub 2011/09/17.

**42.** Kielgast U, Holst JJ, Madsbad S. Treatment of type 1 diabetic patients with glucagon-like peptide-1 (GLP-1) and GLP-1R agonists. *Curr Diabetes Rev* 2009; 5: 266–275.

**43.** Ghatak SB, Patel DS, Shanker N et al. Linagliptin: A Novel Xanthine-Based Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor for Treatment of Type II Diabetes Mellitus. *Curr Diabetes Rev* 2011. Epub 2011/09/16.

**44.** Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al. DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240–1250.

**45.** Christensen M, Knop FK, Vilsbøll T et al. Lixisenatide for type 2 diabetes mellitus. *Expert Opin Investig Drugs* 2011; 20: 549–557.

*prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.*

*www.vfn.cz*

*e-mail: mhalu@lf1.cuni.cz*

*Doručeno do redakce: 21. 9. 2011*

**www.csgh.info**