

Změny hmotnosti a kompenzace diabetu (HbA_{1c}) u nemocných s diabetes mellitus 2. typu po přidání exenatidu (Byetta) ke stávající léčbě ve 28 diabetologických ambulancích v ČR – studie BIBY-I (sledování 3–12 měsíců)

J. Perušičová¹, I. Haladová², P. Piňhová¹ a pracovní skupina diabetologů: D. Ácsová, J. Bělobrádková, A. Belzová, K. Berková, B. Doležalová, H. Dvořáková, K. Hejnicová, M. Hudcová, D. Kallmünzerová, Z. Krejsová, G. Markofová, H. Müllerová, K. Owen, M. Pelikánová, L. Raclavská, E. Račická, O. Škarpová, A. Váchová, A. Veselá, J. Vyoralos, J. Brož, T. Edelsberger, M. Honka, T. Hrdina, P. Chmura, J. Tošovský

¹ Interní klinika 2. lékařské fakulty UK a FN Motol Praha, přednosta prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

² I. interní klinika Lékařské fakulty UK a FN Plzeň, přednosta prof. MUDr. Martin Matějovič, Ph.D.

Souhrn: *Cíl studie BIBY:* Získat zkušenosti s léčbou exenatidem (Byetta) u nemocných s diabetes mellitus 2. typu v běžné klinické praxi diabetologických ordinací. *Typ sledování:* Observační studie náhodně vybrané skupiny ambulantních lékařů z 28 diabetologických ordinací v České republice. *Sledovaný a hodnocený soubor:* 465 nemocných absolvovalo nejméně 3 měsíce léčby Byettou a v prodlouženém sledování 6–12 měsíců zůstalo 347 osob (74,6 % souboru). Kromě základních identifikací (rok narození, pohlaví, věk při manifestaci diabetes mellitus, výška, maximální hmotnost pacienta v době před diabetem a při manifestaci diabetes mellitus) byly zaznamenávány v 3měsíčních intervalech hmotnost, obvod pasu, glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) a léčba diabetes mellitus. V souboru bylo 50,3 % žen a 49,7 % mužů průměrného věku při manifestaci diabetu 48 roků (20–73 let). Doba mezi manifestací diabetu a zahájením léčby exenatidem byla v průměru 8,3 roku. *Výsledky:* Průměrná maximální hodnota BMI před odhalením diabetu byla 39,05 ($\pm 6,73$), při manifestaci diabetu 37,88 ($\pm 6,40$), při zahájení léčby Byettou 39,01 ($\pm 6,22$). Po 3, 6 a 12 měsících léčby byl BMI 37,86 ($\pm 6,12$), 37,18 ($\pm 6,0$) a 36,60 ($\pm 6,21$) a snížil se o $\geq 0,5$ u 83,3 % sledovaných 12 měsíců. Hodnota HbA_{1c} klesla v prvních 3 měsících ze 7,39 % ($\pm 1,57$) na 6,41 % ($\pm 1,34$), $p < 0,0001$. V období 3–6 měsíců došlo ke snížení na 6,22 % ($\pm 1,34$) a po 12 měsících měl HbA_{1c} hodnotu 6,04 ($\pm 1,20$). Ke zlepšení hodnoty HbA_{1c} o 0,5–2,0 % došlo po 1. roce u 49 % našeho souboru. Obvod pasu byl pravidelně měřen pouze u 267 nemocných (58,9 %). Průměrná vstupní hodnota 120,7 cm se snížila za 3 měsíce léčby na 118,3 cm, za 6 a 12 měsíců na 117,3 a 112,6 cm. *Závěr:* Přidání Byetty k dosud používané léčbě obézních nemocných s diabetes mellitus 2. typu vedlo u 66,8 % souboru ke statisticky významnému snížení hladin HbA_{1c} v prvních 3–6 měsících léčby a po 12 měsících měla zlepšení HbA_{1c} o $> 2,0$ % stále 1/4 souboru. 74,4 % sledovaných významně snížilo BMI ($> 0,5$) v prvních 3 měsících a v období 3–6 měsíců snížilo svůj BMI 39,6 % nemocných.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – změna hmotnosti diabetika – exenatid – Byetta – BMI – HbA_{1c}

Changes in weight and diabetes compensation (HbA_{1c}) in patients with diabetes mellitus type 2 after adding exenatide (Byetta) to the current treatment in 28 diabetology departments in the Czech Republic – BIBY-I study (observations lasting 3 to 12 months)

Summary: *BIBY study objective:* To obtain experience with exenatide treatment (Byetta) in patients with diabetes mellitus type 2 in a common clinical practice of diabetology departments. *Type of observation:* Observational study conducted by a randomly selected group of outpatient medical practitioners from 28 diabetology departments in the Czech Republic. *Observed and assessed population:* 465 patients underwent at least three months of Byetta treatment; 347 persons (74.6% of the research population) stayed for the extended observation of 6–12 months. Apart from the basic identification data (year of birth, sex, age when diabetes mellitus manifested, height, maximum patient weight before diabetes and when diabetes mellitus manifested), the following information was recorded in three-month intervals: weight, waistline, glycated haemoglobin (HbA_{1c}), and diabetes mellitus treatment. The population included 50.3% women and 49.7% men, and the average age at the time of diabetes manifestation was 48 (20–73 years). The period between the diabetes manifestation and the start of exenatide treatment was 8.3 years on average. *Results:* The average maximum BMI value before the detection of diabetes was 39.05 (± 6.73); at the time of the diabetes manifestation 37.88 (± 6.40); and at the start of Byetta treatment 39.01 (± 6.22). The BMI after three, six, and 12 months of treatment was as follows: 37.86 (± 6.12), 37.18 (± 6.0), and 36.60 (± 6.21); it decreased by ≥ 0.5 in 83.3% patients who were under observation for 12 months. HbA_{1c} value decreased in the first three months from 7.39% (± 1.57) to 6.41% (± 1.34), $p < 0.0001$. In the period of three-six months, the value decreased to 6.22% (± 1.34), and after 12 months, HbA_{1c} was at 6.04 (± 1.20). An improvement in HbA_{1c} value of 0.5–2.0% occurred after the first year in 49% of our research population. The waistline was measured on a regular basis in only 267 patients (58.9%). The average initial value of 120.7cm was reduced within three months of the treatment to 118.3cm, and within six and 12 months to 117.3 and 112.6cm respectively. *Conclusion:* Adding Byetta to the currently applied treatment of obese patients with diabetes mellitus type 2 led, in 66.8% of the population, to a statistically significant reduction in HbA_{1c} levels in the first three-six months of the treatment; after 12 months of treatment, 25% of the population was still showing an improvement in HbA_{1c} of > 2.0 %. Of observed patients, 74.4% significantly reduced their BMI (by > 0.5) during the first three months; 39.6% of patients reduced their BMI in the period of three-six months.

Key words: diabetes mellitus type 2 – change in weight of a diabetic – exenatide – Byetta – BMI – HbA_{1c}

Úvod

Exenatid byl povolen ke klinickému užívání americkou FDA (Food and Drug Administration) v dubnu roku 2005 jako přídatná léčba k metforminu nebo sulfonylureovým derivátům u nemocných s diabetes mellitus 2. typu (DM2), když předtím prošel předepsanou řadou preklinických a klinických randomizovaných studií.

Nás zajímalo, zda a jaké výsledky byly publikované z **observačních** studií (sledování). Již v roce 2007 byly publikovány první retrospektivní výsledky používání tohoto agonisty glukagon-like peptidových receptorů 1 ve skupině nemocných ve věku 18–64 let s vysokým BMI [10]. Exenatid nebyl používán pouze jako přídatná léčba ke stávající léčbě perorálními antidiabetiky (PAD), ale byl používán i v monoterapii u obézních jedinců, což odráželo povědomí lékařů o hmotnost snižujícím účinku exenatidu.

Druhé observační sledování z USA se věnovalo zjištění, v jaké kombinaci je exenatid předepisován a jaké jsou vedlejší účinky této nové léčby. Autoři vycházeli ze skutečnosti, že přidání exenatidu k inzulinové léčbě je indikací sice off-label (mimo doporučení), ale v roce 2009 v USA běžně používanou praxí. Autoři sledovali soubor 188 nemocných s DM2, kterým byl exenatid přidán ke stávající léčbě inzulinem a sledování trvalo nejméně 280 dní. Průměrný

věk byl 56 let, průměrný BMI v době zahájení sledování $40,4 \text{ kg/m}^2$ a HbA_{1c} 8,05 %. Hmotnost nemocných se snížila za 6 měsíců o 2,4 kg a HbA_{1c} poklesl o 0,66 %. Došlo také ke snížení průměrných dávek inzulínu denně z 99,9 j na 81 j. Z vedlejších účinků byla hlášena nauzea ve 22,6 %, zvracení v 9,7 %, průjem a slabost u 0,4 % sledovaných. U 1 nemocného se vyskytla pankreatitida vyžadující hospitalizaci. Pokud byl exenatid přidán ke stávající léčbě inzulinem, došlo během 27 měsíců léčby nejenom ke snížení HbA_{1c} a hmotnosti, ale i dávek prandiálního inzulínu [12].

V retrospektivní analýze osob starších 65 let z elektronické databáze chorobopisů z let 2006–2009, u kterých byla zahájena léčba exenatidem nebo glarginem (804 nemocných s DM2), znamenalo 12měsíční podávání exenatidu významně větší snížení hodnot HbA_{1c} (–0,5 vs –0,2 %) i hmotnosti (–2,8 vs –0,2 kg) a BMI (–1,0 vs –0,1 kg/m^2) než při léčbě inzulinem glargin [6].

Další podrobná analýza expozice exenatidem prokázala, že jde o léčbu bezpečnou a všeobecně poměrně dobře tolerovanou (až na gastrointestinální komplikace) [3].

Metody

Sbírání dat

V průběhu let 2010–2012 první autorka oslovovala postupně kolegyně

a kolegy z diabetologických ambulančí v celé ČR s tím, aby se připojili k observačnímu sledování účinku exenatidu (Byetty) u nemocných s diabetes mellitus (DM) 2. typu. Cílem bylo získat vlastní zkušenosti s podáváním tohoto prvního inkretinového mimetika a pokusit se tak odhadovat vhodné nemocné pro tuto finančně náročnou léčbu. Vzhledem k tomu, že je již delší dobu „moderní“ pojmenovávat jakákoliv sledování (prospektivní, retrospektivní atd.) vlastním názvem (většinou vytvořených z prvních či dalších písmen charakteristiky sledování), navrhla první autorka obdobné jméno i pro naše sledování – studii **BIBY** (**B**ody **m**as **I**ndex a **Y**etta).

Do plánovaného projektu vstoupilo celkem 28 diabetoložek a diabetologů (obr. 1). Lékaři vyplňovali postupně jednoduché protokoly o každém nemocném, u kterého se rozhodli na základě vlastního uvážení zahájit podávání exenatidu během sledovaného období (tj. do 1. září 2012).

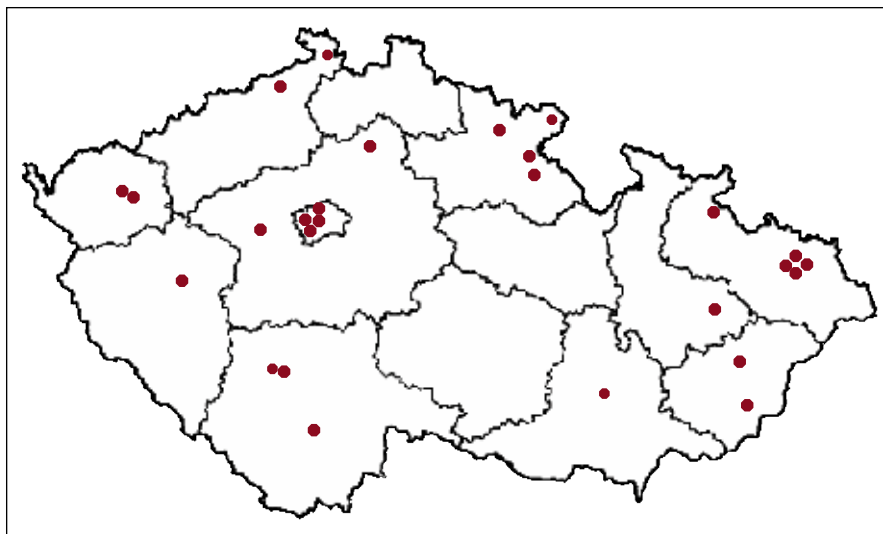
Sledované parametry

Protokol obsahoval:

1. Všeobecné údaje o pacientech: rok narození, pohlaví, věk při manifestaci DM, výšku, maximální hmotnost pacienta v době **před** onemocněním diabetem a hmotnost **při** manifestaci DM.
2. Při každé ambulantní kontrole po 3 měsících zaznamenával ošetřující lékař do protokolu sledované údaje (hmotnost, obvod pasu, hodnotu glykovaného hemoglobinu – HbA_{1c} a současnou další léčbu – PAD, inzulín) při podávání Byetty.

Soubor nemocných

Původní soubor nemocných ze všech diabetologických ordinací obsahoval 525 nemocných s DM2, u kterých byla zahájena léčba exenatidem (Byettou). V prvních 3 měsících ukončilo z nejrůznějších důvodů tuto léčbu 60 nemocných (12,9 %) a nebyli tedy do naší studie zařazeni (tab. 1).



Obr. 1. Přehled lokalizace diabetologických ordinací v ČR, které se sledování BIBY účastnily.

Zahájení sledování je u každého nemocného časově individuální během sledovacího období, podle toho, kdy a proč se ošetřující diabetolog rozhodl tuto léčbu nemocnému doporučit. Pravidelné kontroly po 3 měsících jsou dané jako nutné podle platného standardního postupu po zahájení léčby inkretinovými mimetiky v ČR. Léčba probíhala podle běžných doporučení dávkování Byetty, tedy aplikovat injekčně 2–4 týdny exenatid 2krát denně v dávce 5 µg denně a podle snášenlivosti exenatidu nemocným zvýšit na 10 µg. Údaje o nemocných vyplňovali lékaři do jednotných protokolů a odesílali ke zpracování, jakmile nemocný dokončil alespoň 3 měsíce podávání exenatidu (Byetty).

Poznámka první autorky: celková doba trvání studie BIBY byla 28 měsíců. Po tuto dobu lékaři, kteří souhlasili se spoluprací na projektu, posílali ke zpracování data o svých nemocných již léčených Byettou (retrospektivní část) i o těch, kteří léčbu Byettou právě zahájili (tedy v průběhu sledovacího období – prospektivní část). Někteří lékaři tedy zahajovali podávání Byetty (podle svého vlastního rozhodnutí) v době, kdy jiní spolupracující lékaři již měli na této léčbě nemocné několik měsíců.

Počty nemocných se tedy snižují s délkou léčby Byettou nikoliv proto, že nemocní (či lékaři) léčbu přerušili, ale proto, že v době ukončení našeho sledování byla délka trvání podávání exenatidu teprve 3–6 měsíců. Ti, kdo skutečně v době naší studie léčbu přerušili, budou v přehledu uvedeni ve 2. publikovaném díle studie BIBY.

Statistické zpracování

Pro testování změn BMI, HbA_{1c} a obvodu pasu byly použity párové t-testy. Pro testování relativních změn BMI, HbA_{1c} a obvodu pasu párové t-testy na logaritmické stupnici, pro opakovaná měření na pacientech byly sestavovány lineární modely s náhodnými efekty nemocných.

Výsledky

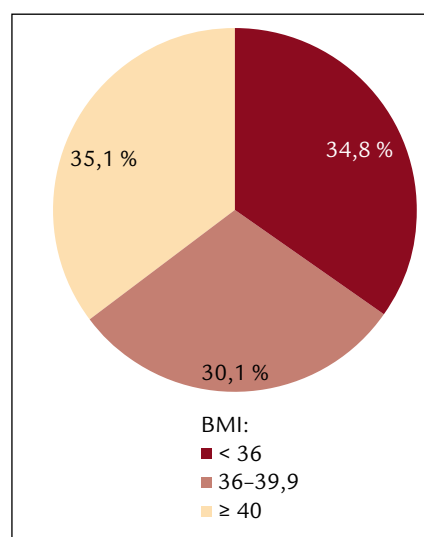
Po 6 měsících od zahájení léčby Byettou bylo stále sledováno 427 (91,8 %) nemocných.

V našem souboru je 234 (50,3 %) žen a 231 (49,7 %) mužů s DM2. Nemocní byli narozeni mezi lety 1931 a 1985. Průměrný věk při manifestaci diabetu byl 48,0 roku (20–73 let), průměrný věk při zahájení léčby Byettou byl 56,3 roku (25–78 let). Doba mezi manifestací diabetu a zahájením léčby exenatidem byla v průměru 8,3 roku (1–31 let). Grafy 1 a 2 ukazují rozložení BMI a HbA_{1c} při zahájení léčby exenatidem (Byetta).

Důvody, které vedly k předčasnému ukončení léčby exenatidem v období mezi 3. a 6. měsícem sledování, jsou uvedeny v tab. 2.

Výsledky prvního 3měsíčního sledování

Tab. 3 obsahuje základní charakteristiku souboru sledovaného 3 měsíce. Pokud jde o stávající léčbu nemocných, která nebyla při zahájení podávání Byetty měněna, 92,7 % ne-



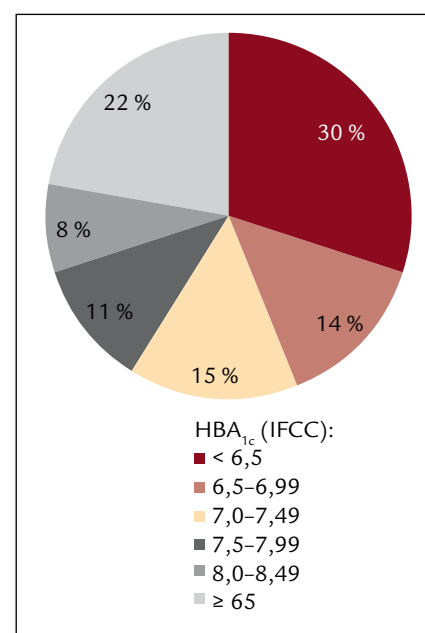
Graf 1. Rozložení BMI ve sledovaném souboru.

Tab. 1. Důvody, pro které nemocní ukončili léčbu Byettou již v prvních 3 měsících jejího podávání.

	ženy	muži
neúčinnost	9	9
dyspepsie	25	7
jiné	2	1

mocných užívalo metformin, 57,8 % některý z derivátů sulfonylurey, 58,4 % jiná PAD a 25,4 % sledovaných bylo léčeno inzulinem (většinou v kombinaci s PAD).

BMI – kromě základních vstupních dat jsme ještě sledovali a zaznamenávali nejvyšší BMI (hmotnost) před manifestací DM (údaj nemocných), objektivně zjištěný BMI (hmotnost) při



Graf 2. Rozložení HbA_{1c} ve sledovaném souboru.

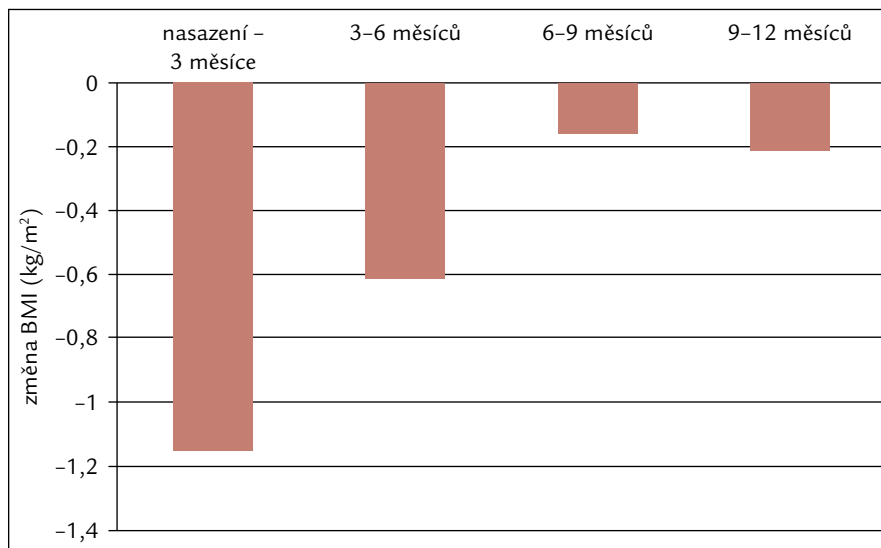
Tab. 2. Důvody, pro které byla léčba Byettou ve studii BIBY ukončena mezi 3. a 6. měsícem sledování.

	ženy	muži
nauzea a neúčinnost	3	1
neúčinnost (na BMI i HbA _{1c})	18	–
neochota platit lék	3	1
neochota aplikovat lék injekčně	4	–
ostatní (palpitace, přestěhování se, hematomy v místě vpichu, refluxní ezofagitida, únava apod.)	6	2

Tab. 3. Základní (vstupní) charakteristika souboru BIBY sledovaného 3 měsíce.

	celkem	ženy	muži
n	465	231	234
trvání DM (roky)	8,3 (± 5,5)	8,5 (± 5,6)	8,0 (± 5,3)
BMI	39,0 (± 6,2)	40,0 (± 6,9)	38,1 (± 5,3)
HbA _{1c} (%)	7,39 (± 1,5)	7,31 (± 1,5)	7,40 (± 1,6)
obvod pasu (cm)*	119,9 (± 13,7)	116,8 (± 13,4)	123,3 (± 13,2)

*měřen pouze u 274 nemocných (58,9 % souboru)

**Graf 3. Vývoj hmotnosti našeho souboru od maximální hmotnosti v době před manifestací DM2 do 6. měsíce sledování.**

manifestaci DM a při zahájení léčby exenatidem. Výsledky jsou velmi zajímavé, především v porovnání těchto vstupních dat s pozdějším vývojem hmotnosti při delším sledování. Ale i změny hodnot BMI po 3měsíčním sledování s Byettou nutí k zamyšlení: průměrná maximální hodnota BMI v celé sledované populaci před odhalením diabetu byla 39,05 (± 6,73), při manifestaci diabetu 37,88 (± 6,40), při zahájení léčby Byettou 39,01 (± 6,22) a za první 3 měsíce naší studie BIBY

37,86 (± 6,12). Již první 3 měsíce podávání exenatidu bylo provázené snížením hmotnosti našich nemocných, a to o 0,95 kg u mužů a 1,35 kg u žen. Je ale nutné připomenout, že na hmotnosti ubývalo 74,4 % nemocných – 20,5 % svou hmotnost nezměnilo a 5,2 % našich sledovaných dokonce svůj BMI zvýšilo.

HbA_{1c} – (hodnoty HbA_{1c} jsou udávány v původních jednotkách, které platily v době našeho sledování, tj. v procentech. Přepočet na stáva-

jící hodnoty udávané v mmol/mol je: % × 10). Průměrné hodnoty glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) se po zahájení léčby Byettou snižovaly v prvních 3 měsících velmi výrazně: z průměrné hodnoty 7,39 % (± 1,57) na 6,41 % (± 1,34), $p < 0,0001$. Mezi sledovaným obdobím 3–6 měsíců došlo dále ke snížení hodnot HbA_{1c}, ale již nikoliv tak významnému: na 6,22 % (± 1,34). Pokud hodnotíme, u jakého procenta sledovaných došlo ke zlepšení hodnoty HbA_{1c}, pak nejvíce sledovaných snížilo HbA_{1c} v prvních 3 měsících léčby exenatidem: snížení o více než 2 % HbA_{1c} mělo 14,6 % sledovaných, zlepšení o 1,1–2,0 dosáhlo 23,5 % souboru a 28,7 % našich nemocných snížilo své hodnoty glykovaného hemoglobinu o 0,5–1,0 %.

Obvod pasu – vzhledem k tomu, že obvod pasu byl pravidelně měřen pouze u 267 nemocných (58,9 % našeho souboru), uvádíme výsledky u tohoto podsouboru 140 žen a 127 mužů. Průměrný obvod pasu u subpopulace sledované alespoň 6 měsíců se ze vstupní hodnoty 120,7 cm snížil za 3 měsíce léčby Byettou na 118,3 cm a za 6 měsíců na 117,3 cm. Očekávali jsme, že změny BMI a změny obvodu pasu budou silně korelované. Porovnáme-li změny za první 3 měsíce na léčbě Byettou, odhad korelace mezi změnou BMI a změnou pasu je 0,57. Korelace je signifikantně větší než nula ($p < 0,0001$). Ale porovnáme-li změny za prvních 6 měsíců léčby Byettou, je korelace vyšší (odhad korelačního koeficientu je 0,65 a $p < 0,0001$). Zdá se tedy, že vývoj obvodu pasu a vývoj BMI jsou sice silně korelované, ale tyto dva

Tab. 4. Procenta nemocných v odhadem určených skupinách podle BMI.

skupina	maximální před DM	při diagnóze DM	při zahájení léčby Byettou	za 3 měsíce	za 6 měsíců
< 34	22,0	28,5	17,6	24,1	30,7
34–36,5	17,5	18,8	21,9	22,2	21,9
36,51–39	18,7	16,6	18,3	20,7	18,4
39,1–41,5	12,7	12,7	15,3	12,9	10,4
> 41,5	29,1	23,2	26,9	20,0	18,6

parametry se nemusejí vždy vyskytovat současně.

Výsledek 6měsíčního sledování

BMI – zatímco první 3 měsíce ubývalo na hmotnosti 74 % nemocných, za další 3 měsíce ubylo na hmotnosti 57 % sledovaných a 14 % na hmotnosti přibýlo (ostatní svůj BMI nezměnili). Graf 3 názorně ukazuje nejenom vliv Byetty na snížení hmotnosti nemocných, ale také změny BMI před a v počátku onemocnění DM2. Soubor nemocných jsme dále rozdělili do 5 kategorií podle hodnot BMI a tab. 4 ukazuje, jak se tyto kategorie měnily při podávání Byetty.

HbA_{1c} – v subpopulaci nemocných sledovaných 6 měsíců byl změřen glykovaný hemoglobin u 371 nemocných. U mužů došlo ke zlepšení kompenzace diabetu podle HbA_{1c} z 7,46 % na 6,27 % a u žen z původních 7,34 % na 6,19 %. Pokles hodnot HbA_{1c} byl v porovnání s poklesem v prvních 3 měsících mezi 3.–6. měsícem léčby exenatidem nižší. Změny vyjádřené procentuálně: zlepšení HbA_{1c} o více než 2 % dosáhlo za 6 měsíců podávání Byetty 21,1 % nemocných našeho souboru, 28 % se zlepšilo v rozmezí 1,1–2 %, mírnějšího zlepšení dosáhlo 21,1 % (snížení o 0,5–1,0 %) a beze změn zůstalo 21,8 %. Ke zvýšení hodnoty HbA_{1c} došlo u 8,1 % sledovaných 6 měsíců.

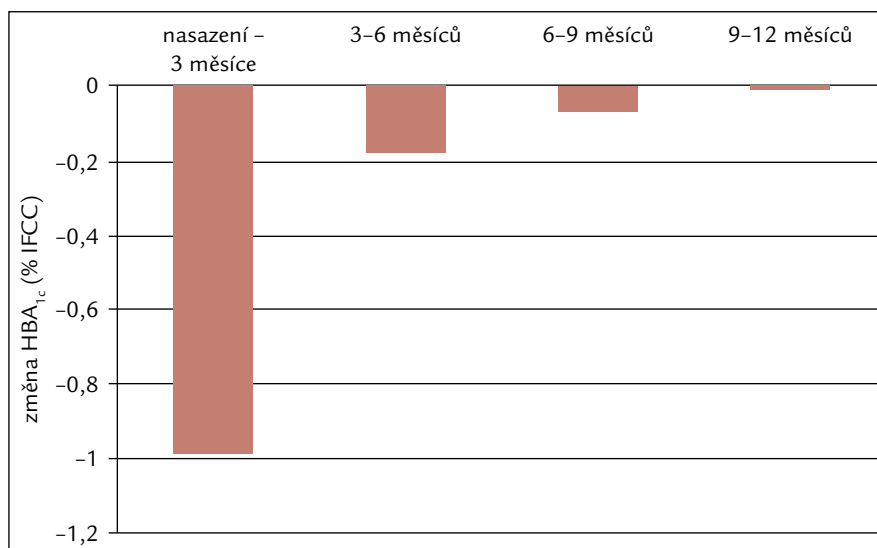
Obvod pasu – protože veličina obvodu pasu byla nejvíce opomíjenou sledovanou veličinou v naší studii BIBY, vytvořili jsme pro statistické zpracování podsoubor, u kterého nechyběly v dlouhodobém sledování údaje o obvodu pasu. Za 6 měsíců máme k dispozici údaje o obvodu pasu celkem u 254 nemocných. Z průměrné hodnoty 124,1 cm se za 3 měsíce obvod pasu u mužů snížil na 122,1 a za 6 měsíců na 121,4. Obdobný trend jsme zaznamenali také u žen: 117,4 cm – 114,7 cm – 112,5 cm.

Některé souvislosti

Změny HbA_{1c} za 6 měsíců korelují více se změnami obvodu pasu než s BMI.

Tab. 5. Důvody přerušení léčby Byettou mezi 6. a 12. měsícem sledování.

	ženy	muži
přetrvávající nauzea, nevolnosti	12	9
refluxní ezofagitida	1	–
neúčinnost	10	8
hematomy po vpichách	1	–
změna bydliště	1	–



Graf 4. Vývoj hodnot HbA_{1c} našeho souboru do 6. měsíce sledování.

Změny hodnot glykovaného hemoglobinu za první 3 měsíce léčby Byettou nebyly v signifikantním vztahu se změnami BMI a obvodem pasu. Změny za 6 měsíců léčby již významně korelují se změnami obvodu pasu ($p = 0,043$, 95% CI 0,00–0,28). Korelace mezi

změnami HbA_{1c} a BMI nebyla signifikantní ($p = 0,11$).

Výsledek po 12 měsících podávání exenatidu

Důvody, pro které nemocní ukončili další léčbu Byettou, uvádí tab. 5.

Tab. 6. Procentuální podíl sledovaných nemocných podle změn BMI v čase.

Měsíce léčby exenatidem	0–3	3–6	6–9	9–12
% nemocných BMI: snižujících	70,4	49,3	36,3	25,2
zůstávajících	25,4	38,3	50,7	61,3
zvyšujících	4,2	12,4	13,0	13,5

snižující – BMI snížený nejméně o 0,5, zvyšující – BMI zvýšený nejméně o 0,5

Tab. 7. Procenta nemocných podle změny HbA_{1c} mezi jednotlivými kontrolami (po 3 měsících).

období 1–období 2 (měsíce)	zlepšení o > 2 %	zlepšení o 1,1–2 %	zlepšení o 0,5–1 %	beze změn	zhoršení
zahájení By–3	14,6	23,5	28,6	27,0	6,3
3–6	3,6	7,2	21,1	50,8	17,3
6–9	1,6	5,9	12,5	57,6	22,4
9–12	0,0	6,6	13,9	64,8	14,7

Tab. 8. Procenta nemocných podle změny obvodu pasu mezi jednotlivými kontrolami.

období 1–období 2 (měsíce)	ubývá	zůstává	přibývá
zahájení By–3	76,8	18,6	4,5
3–6	59,4	25,5	15,1
6–9	50,8	28,8	20,6
6–12	39,3	35,0	25,7

BMI – změny body mass indexu u nemocných s 12měsíčním sledováním na léčbě Byettou jsou uvedeny v grafu 3. Dále nás zajímalo, kolik nemocných skutečně dále snižuje svou hmotnost a jaká část naopak BMI zvyšuje nebo nemění; výsledky jsou v tab. 6. Zjistili jsme, že ve skupině nemocných před zahájením léčby Byettou bylo 17,6 % těch, kteří měli BMI < 34. A po 12měsíčním podávání Byetty bylo těchto nemocných již 37,2 %!

HbA_{1c} – průměrné změny glykovaného hemoglobinu u subpopulace léčené 12 měsíců uvádí tab. 7. Během druhého půlroku sledování docházelo v porovnání s prvním půlrokem k významně menšímu zlepšování kompenzace diabetu a snížení HbA_{1c} mezi 6. a 9. měsícem bylo pouze 0,048 a v období 9.–12. měsíc již nedošlo k žádné změně (graf 4).

Obvod pasu – procenta nemocných podle změn obvodu pasu jsou v časovém přehledu zobrazena v tab. 8. Je ale nutné připomenout, že měření pasu nemají nemocní ve všech diabetologických ordinacích provedeno a soubor tvořilo jen 297 osob (52,4 % žen a 47,6 % mužů). Po prvních 3 měsících léčby Byettou snížilo svůj obvod pasu 76,8 % nemocných a v intervalu 9.–12. měsíc stále ještě snižovalo obvod pasu 39,3 % souboru.

Některé souvislosti

Při statistickém hodnocení byl vypracován **lineární model** (modelovali jsme lineární kombinace pohlaví, věku v době diagnózy DM2 a v době zahájení léčby Byettou, BMI v době manifestace DM, trvání DM mezi jeho diagnózou a zahájením léčby Byettou, HbA_{1c} při zahájení léčby apod.).

Zkoumali jsme, zda jsou koeficienty těchto veličin v modelu signifikantní. Veličiny, jejichž koeficienty signifikantní nebyly, jsme z modelu vynechali. Při budování modelu se potvrdilo následující:

- **BMI** se nemění s časem při léčbě Byettou lineárně, ale změny jsou největší hned po zahájení léčby. BMI při léčbě Byettou závisí na vyšší **BMI před onemocněním** diabetem a na jeho změně v období mezi manifestací DM a zahájením podávání Byetty (většinou na zvýšení BMI). Tedy BMI po zahájení léčby Byettou klesá lineárně s logaritmem času a tento pokles je tím větší:
- čím větší byl pokles BMI z maximální hodnoty před manifestací DM k hodnotě při diagnóze DM2,
- čím větší byl nárůst BMI od manifestace DM k zahájení léčby Byettou,
- pokud je nemocný ženského pohlaví.

Model neprokázal vzájemnou závislost změn BMI na způsobu léčby DM v době zahájení léčby Byettou (metformin, kombinace metforminu se sulfonylureovými deriváty či gliptiny, ani s inzulinem).

- Obdobně jsme sestavili model také pro **HbA_{1c}**. Glykovaný hemoglobin se obdobně po zahájení léčby Byettou měnil lineárně s logaritmem času a jeho změna závisela na:
- hodnotě HbA_{1c} při zahájení léčby exenatidem (pokles HbA_{1c} je tím větší, čím vyšší byla hodnota HbA_{1c} při zahájení léčby exenatidem),
- tom, zda byl nemocný v době zahájení podávání exenatidu léčen inzulinem nebo SU deriváty (**pokles HbA_{1c} je vyšší u nemocných, kteří nebyli léčeni inzulinem**).

Diskuze

Exenatid podávaný 2krát denně je prvním analogem GLP-1 (neboli agonistou glukagon-like peptidového receptoru) uvedeným do klinické praxe. Recentně byla publikována práce, jejíž autoři sebrali kompletní data z 19 randomizovaných a kontrolovaných studií a podrobili je analýze. Celkem byla získána data o 5 594 léčených nemocných s DM2 po dobu 15–52 týdnů. Nejčastějším vedlejším příznakem po zahájení léčby byla středně těžká až mírná nauzea u 36,9 % nemocných. Analýza demonstrovala, že exenatid podávaný 2krát denně je bezpečná a všeobecně dobře tolerovaná léčba nemocných s DM2. Jediným rozdílem mezi léčenou skupinou nemocných a skupinou sloužící jako kontrolní soubor byla frekvence gastrointestinálních potíží [3].

Druhá metaanalýza a systematický přehled dostupných informací o léčbě exenatidem v porovnání s placebem kontrolovanými skupinami prokázala velmi slibné zlepšení výsledky glykemie nalačno a glykovaného hemoglobinu u 2 583 nemocných s DM2 [4]. Autoři v čele s Pencekem prokázali, že exenatid podávaný 2krát denně k jakékoliv bazální léčbě DM2 (dieta a cvičení, metformin, sulfonylurea, glitazony, nebo kombinace metforminu s ostatními všemi perorálními antidiabetiky, inzulinová léčba s/bez PAD) je provázána snížením HbA_{1c}, glykemie nalačno i BMI [7].

Šestiměsíční sledování autorů z USA, kteří zdůrazňují, že jde o „studii z reálného světa“, potvrdilo signifikantní zlepšení HbA_{1c} o 0,8 % a hmotnosti o 3,2 kg [1]. Podobné výsledky potvrzuje i observační studie z Belgie [8] a mírné snížení systolického tlaku, CRP a celkového cholesterolu dokumentuje další práce [11].

Jako všechny observační studie i tato naše má obdobné výhody a nevýhody v porovnání s randomizovanými klinickými studiemi (RKS):

- **výhody:** nemocní jsou dále sledováni podle běžné klinické praxe a užívají další léčbu, která je pro každého

z nich nejlepší – kdykoliv podle svého rozhodnutí sledovanou léčbu ukončují – výběr nemocných není limitován přísnými kritérii RKS – observační studie demonstřují účinnost nového léku u nemocných v běžné klinické praxi (zatímco v RKS nejde o reprezentativní vzorek dané populace nemocných),

- **nevýhody:** nelze porovnávat daný lék s placebem nebo jiným lékem – chybí jasná vstupní kritéria, která zajistí homogenní sledovanou skupinu. Nicméně, v poslední době se observačním studiím dostává nejenom větší pozornosti, ale jejich role v uplatňování nových léčebných prostředků je stále důležitější. I instituce EMA (European Medicines Agency) se rozhodla, že na výsledky observačních studií bude brát ve svých doporučeních ohled. My jsme v naší observační studii dále uplatnili jednu z nepsaných „ideálních“ podmínek pro validitu observačního sledování, a tou je skutečnost, že nemocní nevěděli, že budou sledováni (proto nebylo nijak tímto sledováním ovlivněno jejich chování).

Závěr

Přidání Byetty k dosud používané léčbě obézních nemocných s DM2 vedlo u 66,8 % našeho souboru ke snížení hladin HbA_{1c} v prvních 3 měsících léčby a další 3měsíční sledování zaznamenalo opětové snížení HbA_{1c} nejméně o 0,5 % u 31,9 % souboru. Pokud jde o změny hmotnosti, 74,4 % sledova-

ných ubývalo na své hmotnosti během prvních 3 měsíců léčby exenatidem a v období sledování 3–6 měsíců ubylo dále na své hmotnosti 39,6 % našich nemocných.

Prodloužené sledování na 1 rok potvrdilo, že nejvýraznější změny v hodnotách HbA_{1c} a BMI (i obvodu pasu) jsou v prvních 3 měsících léčby. Nicméně pokud hodnotíme snížení HbA_{1c} a BMI po 12 měsících podávání Byetty, jsou změny stále statisticky významné. V prvních 3 měsících snížilo hmotnost 70,4 % souboru a mezi 9. a 12. měsícem 25,2 % souboru. Tyto výsledky by měly být motivující jak pro lékaře, tak pro nemocné, aby neukončovali podávání Byetty příliš brzy. Pokud je nemocný léčen inzulinem nebo sulfonylureou, je na základě našich zkušeností důležité upozorňovat nemocné na možnost hypoglykemií při počátečním nechutenství vyvolaném inkretinovou léčbou. Důležité je také vyloučit z léčby Byettou nemocné s pankreatitidou v anamnéze.

Literatura

1. Brixner DL, AcAdam-Marx C, Ye X et al. Six-month outcomes on A1C and cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes treated with exenatide in an ambulatory care setting. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2009; 11: 1122–1130.
2. Hurren KM, Pinelli NR. Drug-drug interactions with glucagon-like peptide-1 receptor agonists. *Ann Pharmacother* 2012; 46: 710–717.
3. Macconell L, Brown C, Gurney K et al. Safety and tolerability of exenatide twice daily in patients with type 2 diabetes: integrated analysis of 5594 patients from 19 placebo-controlled

and comparator-controlled clinical trials. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2012; 5: 29–41.

4. Nikfar S, Abdollahi M, Salari P. The efficacy and tolerability of exenatide in comparison to placebo; a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *J Pharm Pharm Sci* 2012; 15: 1–30.

5. Paul S, Best J, Klein K et al. Effects of HbA_{1c} and weight reduction on blood pressure in patients with type 2 diabetes mellitus treated with exenatide. *Diabetes Obes Metab* 2012, Apr 17 [Epub ahead of print].

6. Pawaskar M, Zagar A, Sugihara T et al. Healthcare resource utilization and costs assessment of type 2 diabetes patients initiating exenatide BID or glargine: a retrospective database analysis. *J Med Econ* 2011; 14: 16–27.

7. Pencek R, Brunell SC, Li Y et al. Use of concomitant glucose-lowering therapies and associated treatment results observed in clinical trials of twice-daily exenatide. *Endocr Pract* 2012; 18: 227–237.

8. Preumont V, Hermans MP, Brichard S et al. Six-month exenatide improves HOMA hyperbolic product in type 2 diabetic patients mostly by enhancing beta-cell function rather than insulin sensitivity. *Diabetes Metab* 2010; 36: 293–298.

9. Roubíček T, Mráz M., Bártlová M et al. Vliv 6měsíčního podávání exenatidu na kompenzaci diabetes mellitus 2. typu, antropometrické a biochemické parametry. *Vnitř Lék* 2010; 56: 15–20.

10. Segal JB, Dy SM, Millman EA et al. Diffusion into use of exenatide for glucose control in diabetes mellitus: a retrospective cohort study of a new therapy. *Clin Ther* 2007; 29: 1784–1794.

11. Varanasi A, Chaudhuri A, Dhindsa S et al. Durability of effects of exenatide treatment on glycemic control, body weight, systolic blood pressure, CRP and triglyceride concentrations. *Endocr Pract* 2010; 14: 1–20.

12. Yong W, Shibo W, Jingang L. Remission of Insulin Resistance in Type 2 Diabetic Patients After Gastric Bypass Surgery or Exenatide Therapy. *Obes Surg*. 2012 Mar 23 [Epub ahead of print]

prof. MUDr. Jindřiška Perušicová, DrSc.

www.fnmotol.cz

e-mail: jindra.perusicova@seznam.cz

Doručeno do redakce: 4. 9. 2012

Přijato po recenzi: 14. 1. 2013