

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-II (sledování 24 měsíců)

J. Perušičová¹, P. Piňhová¹, I. Haladová² 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. Vyoralová, 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-II: Získat zkušenosti s dlouhodobou (24měsíční) léčbou exenatidem (Byetta) u nemocných s diabetes mellitus 2. typu z běžné klinické praxe diabetologických ordinací v ČR. *Typ sledování:* Observační studie náhodně vybrané skupiny ambulantních lékařů z 28 diabetologických ordinací v České republice. *Sledovaný a hodnocený soubor:* Z původního sledovaného souboru 465 nemocných, kteří absolvovali alespoň 3 měsíce léčby Byettou, zůstalo ve 2. prodlouženém sledování po 18 měsících 169 (36,6%) osob a 24 měsíců nepřerušené léčby Byettou dokončilo 76 nemocných. Základními identifikacemi nemocných byly: rok narození, pohlaví, věk při manifestaci diabetes mellitus (DM), výška, maximální hmotnost pacienta v době před diabetem a při manifestaci DM. Studie sledovala v 3měsíčních intervalech: hmotnost, obvod pasu, glykovaný hemoglobin (HbA_{1c}) a léčbu DM. V souboru s prodlouženým sledováním je 50,3% žen a 49,7% mužů průměrného věku při manifestaci DM 48,0 let (20–73 let). *Výsledky:* Průměrná maximální hodnota BMI byla u subpopulace sledované 24 měsíců při zahájení léčby Byettou 38,44 a po 3, 6, 9, 12 a 24 měsících: 36,79 – 36,22 – 35,91 – 35,57 a 35,58. HbA_{1c} se z původní hodnoty 7,44% při zahájení léčby Byettou snížil po 3, 6, 9, 12 a 24 měsících na 6,33 – 5,98 – 5,83 – 5,86 a 5,93%. *Závěr:* Přidání Byetty k dosud používané léčbě obézních nemocných s diabetes mellitus 2. typu po dobu 24 měsíců vedlo ke zlepšení HbA_{1c} o 1,51% a BMI se snížil za 2 roky léčby Byettou o 2,37.

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-II study (observations lasting 24 months)

Summary: *BIBY-II study objective:* To obtain experience with long-term (24 months) exenatide treatment (Byetta) in patients with diabetes mellitus type 2 from a common clinical practice of diabetology departments in the Czech Republic. *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:* From the original population of 465 patients, who underwent a minimum of three month's Byetta treatment, 169 patients (36.6%) remained during the second prolonged observation after 18 months, and 76 patients completed 24 months of uninterrupted Byetta treatment. The following basic information about the patients was collected: year of birth, sex, age when diabetes mellitus (DM) manifested, height, maximum weight before diabetes and when DM manifested. The study recorded the following values in three-month intervals: weight, waistline, glycated haemoglobin (HbA_{1c}), and DM treatment. The population of the prolonged observation comprised 50.3% women and 49.7% men, and the average age at the time of DM2 manifestation was 48.0 (20–73 years). *Results:* At the beginning of Byetta treatment, the average maximum BMI in the sub-population observed for 24 months was 38.44; after 3, 6, 9, 12 and 24 months the following levels were measured, respectively: 36.79, 36.22, 35.91, 35.57 and 35.58. The original HbA_{1c} level of 7.44% at the beginning of Byetta treatment decreased after 3, 6, 9, 12 and 24 months to 6.33, 5.98, 5.83, 5.86 and 5.93%. *Conclusion:* Adding Byetta to the currently applied treatment of obese patients with diabetes mellitus type 2 over a period of 24 months has led to an improvement in HbA_{1c} level by 1.51%, and BMI level was reduced by 2.37 after two years of Byetta treatment.

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

Metoda

Metodiky studie BIBY (Body mass Index a Byetta) byly podrobně popsány v prv-

ním publikovaném článku v časopise Vnitřní lékařství (2013; 3: 165–171). Zde tedy uvedeme jen stručný přehled.

Sbírání dat

V průběhu let 2010–2012 spolupracovalo 28 lékařek a lékařů z diabe-

tologických ambulancí celé ČR na observačním sledování účinku exenatidu (Byetty) u nemocných s diabetes mellitus 2. typu (DM2). Chtěli jsme takto získat validní vlastní zkušenosti v ČR s podáváním prvního inkretinového mimetika na našem trhu, které by mohly pomoci ostatním kolegům při výběru vhodných diabetiků k této léčbě.

U každého nemocného, u kterého se ošetřující lékaři rozhodli zahájit léčbu exenatidem (Byetta), současně vyplňovali jednoduché vypracované protokoly. Sbírání dat jsme ukončili k 1. 7. 2012.

Sledované parametry

Protokol obsahoval:

1. identifikační údaje o nemocném: rok narození, pohlaví, věk při manifestaci diabetes mellitus (DM), výšku, maximální hmotnost pacienta v době před onemocněním diabetem a hmotnost při manifestaci DM, a
2. při každé ambulantní kontrole po 3 měsících zaznamenával ošetřující lékař do protokolu změny ve sledovaných údajích (hmotnost, obvod pasu, hodnotu glykovaného hemoglobinu – HbA_{1c} a současnou další léčbu – PAD inzulin) při podávání Byetty.

Soubor nemocných

Soubor nemocných, kteří dokončili první 3 měsíce léčby Byettou, tvořilo 465 nemocných s DM2. Zahájení sledování je u každého nemocného časově individuální během sledovacího období, podle toho, kdy a proč se ošetřující diabetolog rozhodl tuto léčbu nemocnému doporučit, a proto při ukončení studie dokončila 24měsíční sledování jen ta část nemocných, kteří zahájili léčbu Byettou hned v prvních týdnech studie BIBY. Pravidelné kontroly po 3 měsících jsou dané jako nutné podle platného standardního postupu po zahájení léčby inkretinovými mimetiky v ČR. Během sledovaného období léčba probíhala podle běžných dpo-

ručení dávkování Byetty, tedy aplikovat injekčně 2–4 týdny 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).

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

Výsledky nemocných ve studii BIBY-II jsou druhým dílem našeho rozsáhlého multicentrického sledování a přímo navazují na studii BIBY-I, jejíž závěry byly publikovány v předchozím čísle časopisu Vnitřní lékařství. První výsledky se týkaly 12měsíčního sledování souboru 465 nemocných s diabetem 2. typu, kteří ke své stávající antidiabetické léčbě dostávali exenatid (Byettu) 2krát denně minimálně po dobu 3 měsíců a nepřerušené sledování 12 měsíců dokončilo v době ukončení celého projektu BIBY 347 osob (74,6% z celého souboru).

Protože 18 měsíců sledování dokončilo 169 (36,6%) nemocných a 24 měsíců 76 nemocných, rozhodli jsme se i tyto výsledky statisticky zpracovat a předložit naše zkušenosti s dlouhodobou léčbou exenatidem čtenářům, protože v porovnání s některými zahraničními publikacemi s obdobnou tematikou jsou oba výše uvedené soubory dostatečně početné.

Soubor 76 nemocných je tedy podskupinou nemocných léčených Byettou od zahájení našeho sledování. V době, kdy jsme naše šetření ukončili, bylo těchto 76 nemocných již bez přerušení léčeno 2 roky Byettou.

Obdobně jako u první publikace studie BIBY, i v tomto článku jsme chtěli

nejprve v úvodu shrnout zahraniční výsledky z podobných (srovnatelných) sledování a porovnat s našimi českými zkušenostmi. Ale v databázích PubMed, Docguide, Medline a dalších jsme publikace o zkušenostech z observačních studií s 2letým sledováním nemocných léčených Byettou nenašli. Můžeme uvést jen výsledky amerických autorů, které ale nemohou být porovnávány s naší studií BIBY, protože se týkaly pouze srovnání léčebné kombinace inzulinového analoga glargin a exenatidu. Šlo o retrospektivní přehled nemocných s $\text{HbA}_{1c} > 7,0\%$, kteří byli rozděleni do 2 skupin: nemocní s léčbou glarginem a přidáním exenatidu ($n = 121$) a nemocní s léčbou exenatidem a později přidáním glarginem ($n = 44$). U obou skupin došlo k signifikantnímu snížení HbA_{1c} již v prvních 6 měsících léčby a toto zlepšení kompenzace diabetu přetrvávalo celé 2 roky. U skupiny původně léčených glarginem se hmotnost po přidání exenatidu významně snížila, zatímco u skupiny nemocných léčených exenatidem a později přidáním glarginem zůstala celou dobu hmotnost bez signifikantní změny (s tendencí mírného zvýšení BMI) [3].

Další observační studie z USA s názvem ExOS (Exenatide bid Observational Study) byla publikovaná v březnu roku 2011 s uvedením, že jde o 24měsíční sledování 531 obézních nemocných s DM2. Deklarovaným primárním cílem bylo dosažení lepší kompenzace DM ($\text{HbA}_{1c} \leq 7,0\%$) u původně neuspokojivě léčených nemocných na inzulinu. V prosinci roku 2011 byly publikovány první výsledky tohoto sledování z let 2007–2009, ale šlo o výsledky sledování pouze prvních 12 měsíců u 452 nemocných. Po 2 letech ještě nebyly žádné další výsledky zveřejněny. Ale opět, šlo pouze o sledování **vybrané** skupiny nemocných léčených inzulinem [1,2].

Soubor

Nejprve připomenutí: po 12 měsících stále pokračovalo nepřerušené v léčbě exenatidem 2krát denně 289 nemocných (62,2% původního souboru)

a výsledky po 24 měsících nepřerušeno podávání exenatidu máme k dispozici u 76 nemocných (35 žen a 41 mužů). Pro úplnost ještě předkládáme i výsledky u subpopulace, která měla v době ukončení projektu BIBY nepřerušně léčbu Byettou 18 měsíců.

Výsledky po 18měsíčním sledování

BMI – v subpopulaci 88 nemocných léčených Byettou 18 měsíců se postupně snižovala hmotnost v každém 3měsíčním intervalu a celkové snížení BMI od zahájení léčby Byettou do 18. měsíce nepřerušené léčby u žen je následovné: z BMI 39,89 ($\pm 7,27$) na 37,39 ($\pm 6,92$), a u mužů: z 37,85 ($\pm 5,61$) na 35,56 ($\pm 5,51$). Pokud se znovu podíváme na průměrné změny hmotnosti a BMI mezi jednotlivými 3měsíčními kontrolami, pak v intervalech zahájení léčby až 3 měsíce, 3–6 a 6–9 měsíců bylo snížení BMI vždy statisticky vysoce významné. V dalších 3měsíčních intervalech sice docházelo ještě k dalšímu snižování hmotnosti, ale rozdíly již statisticky signifikantní nebyly. Tab. 1 je podrobnějším přehledem průměrných hodnot BMI i HbA_{1c} u subpopulace sledované nejméně 18 měsíců.

HbA_{1c} – (hodnoty HbA_{1c} jsou udávány v původních jednotkách, které platily v době našeho sledování, tj. v %. Přepočet na stávající hodnoty udávané v mmol/mol je: % $\times 10$). Průměrná změna HbA_{1c} mezi kontrolami celého souboru: zahájení léčby Byettou až 6. měsícem sledování byla –1,164%; mezi počátkem léčby Byettou a 12. měsícem léčby –1,367% a mezi počátkem léčby Byettou a 18. měsícem –1,546%.

Obvod pasu – průměrné hodnoty obvodu pasu od doby při zahájení léčby Byettou až v 18. měsíci sledování (kontroly po 3 měsících) ukazuje tab. 2.

Výsledky po 24měsíčním sledování

BMI – základní údaje o podsouboru sledovaném 24 měsíců jsou v tab. 3 a 4. Uvádí průměrné hodnoty BMI těchto nemocných podle délky sledování v době statistického zpracování.

Tab. 1. Průměrný BMI a HbA_{1c} v subpopulaci sledované nejméně 18 měsíců.

	BMI		HbA _{1c}	
	muži průměr $\pm$ SD	ženy průměr $\pm$ SD	muži průměr $\pm$ SD	ženy průměr $\pm$ SD
před DM	37,85 $\pm$ 5,61	39,89 $\pm$ 7,27	–*	–*
při manifestaci DM	36,97 $\pm$ 5,24	39,16 $\pm$ 6,85	–*	–*
při zahájení léčby Byettou	37,98 $\pm$ 5,29	39,89 $\pm$ 6,85	7,443 $\pm$ 1,60	7,49 $\pm$ 1,49
za 3 měsíce	37,00 $\pm$ 5,42	38,44 $\pm$ 6,54	6,259 $\pm$ 1,42	6,259 $\pm$ 1,18
za 6 měsíců	36,26 $\pm$ 5,43	37,76 $\pm$ 6,54	6,084 $\pm$ 1,19	6,011 $\pm$ 1,25
za 12 měsíců	35,85 $\pm$ 5,54	37,19 $\pm$ 6,38	5,963 $\pm$ 1,29	5,826 $\pm$ 1,17
za 18 měsíců	35,56 $\pm$ 5,51	37,39 $\pm$ 6,92	5,935 $\pm$ 1,26	5,875 $\pm$ 1,17

*před zahájením léčby Byettou nebyl HbA_{1c} u nemocných sledován

Tab. 2. Průměrný obvod pasu (cm) v subpopulaci sledované nejméně 18 měsíců.

	Muži		Ženy	
	průměr $\pm$ SD	chybí*	průměr $\pm$ SD	chybí*
při zahájení léčby Byettou	123,3 $\pm$ 11,80	8	117,2 $\pm$ 12,84	8
za 3 měsíce	122,3 $\pm$ 9,78	11	114,0 $\pm$ 13,26	14
za 6 měsíců	121,1 $\pm$ 9,28	9	112,7 $\pm$ 13,38	11
za 12 měsíců	119,8 $\pm$ 12,04	2	112,6 $\pm$ 11,91	7
za 18 měsíců	118,1 $\pm$ 12,32	1	112,2 $\pm$ 12,08	3

*počty nemocných, u kterých nebyl obvod pasu změřen

Tab. 3. Základní charakteristika podsouboru sledovaného 24 měsíce.

	Muži	Ženy	Celkem
věk	55,4 $\pm$ 7,8	58,6 $\pm$ 8,6	56,9 $\pm$ 8,3
trvání DM (roky)	9,0 $\pm$ 5,9	11,8 $\pm$ 6,7	10,3 $\pm$ 6,4
BMI	36,7 $\pm$ 4,2	39,4 $\pm$ 6,6	38,0 $\pm$ 6,4
HbA _{1c} (%)	7,34 $\pm$ 1,7	7,56 $\pm$ 1,5	7,44 $\pm$ 1,6
obvod pasu (cm)*	120,6 $\pm$ 11,5	115,0 $\pm$ 8,7	118,0 $\pm$ 10,6

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

Nás také zajímalo, kolik nemocných skutečně snižuje svoji hmotnost při léčbě exenatidem a jaká část nemocných zůstává na stejné hmotnosti či dokonce svou hmotnost zvyšuje. Graf 1 porovnává procentuální zastoupení sledovaných osob v nejnižší a nejvyšší námi zvolené kategorii podle BMI. Procenta nemocných podle změny

BMI mezi půlročními kontrolami uvádí tab. 5.

HbA_{1c} – obdobně jako jsme statisticky zpracovali vývoj a změny hmotnosti i BMI, jsme se věnovali také glykovanému hemoglobinu a jeho změnám. Ze zajímavých zjištění (pro očekávání v běžné praxi) zdůrazňujeme: nemocných se vstupní hodnotou

Tab. 4. Průměrný BMI u podsouboru podle délky sledování v době statistického zpracování.

	Sledování 12 měsíců	Sledování 18 měsíců	Sledování 24 měsíců
	průměr ± SD	průměr ± SD	průměr ± SD
při nasazení Byetty	38,89 ± 6,25	38,91 ± 6,01	37,96 ± 5,57
6 měsíců léčby Byettou	37,10 ± 6,18	36,98 ± 6,02	36,22 ± 5,47
12 měsíců léčby Byettou	36,92 ± 6,19	36,49 ± 5,98	35,77 ± 5,41
18 měsíců léčby Byettou		36,49 ± 5,98	35,68 ± 5,86
21 měsíců léčby Byettou			35,58 ± 6,03

Tab. 5. Procenta nemocných podle změny BMI mezi kontrolami.

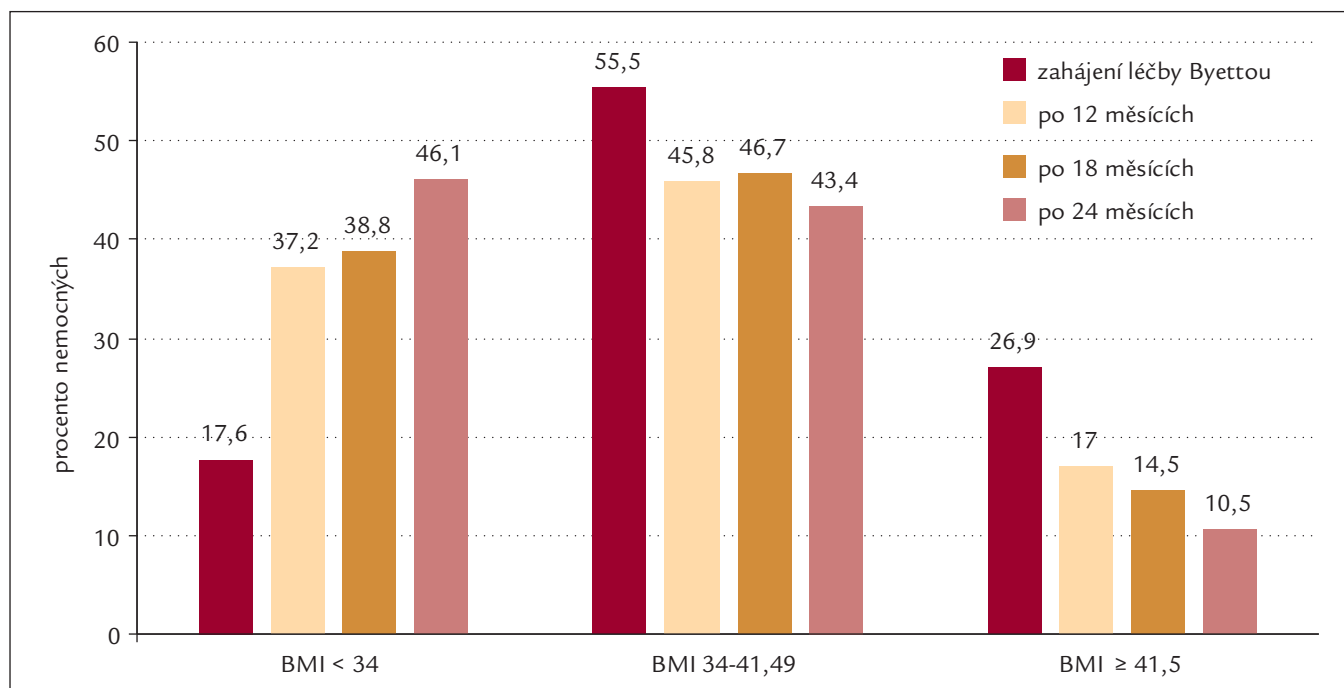
Období 1	Období 2	Ubývá	Zůstává	Přibývá
zahájení léčby Byettou	6 měsíců	81,8	11,3	6,8
zahájení léčby Byettou	12 měsíců	83,3	10,3	6,4
zahájení léčby Byettou	18 měsíců	81,8	12,1	6,1
zahájení léčby Byettou	24 měsíců	88,2	5,3	6,6

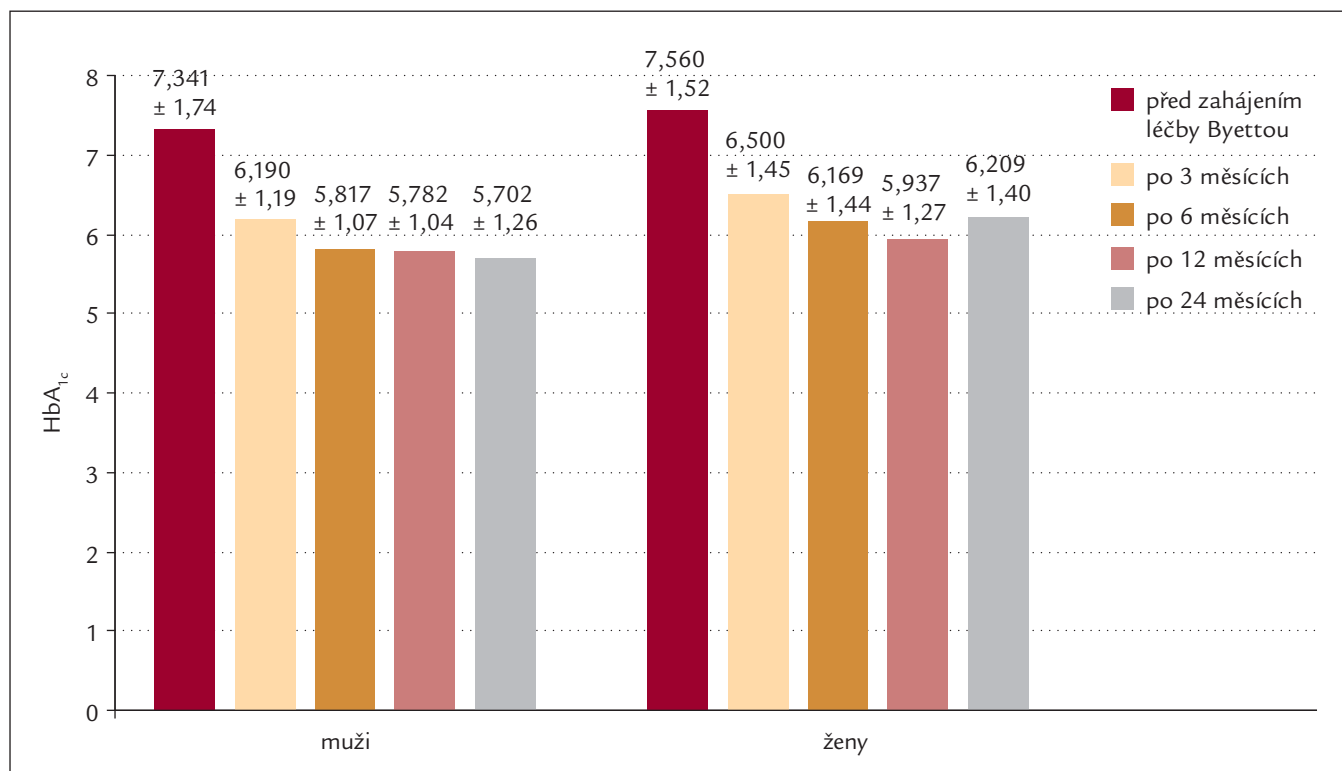
HbA_{1c} < 5,5% bylo v našem souboru 6,2% a po 24 měsících léčby Byettou dosáhlo na tuto hranici HbA_{1c} již

39,5% souboru. A opačně – neuspokojivou kompenzací diabetu vyjádřenou HbA_{1c} ≥ 8,5% mělo při zahájení

léčby exenatidem 20,2% sledovaných a z podskupiny s ukončeným sledováním po 24 měsících bylo pouze 6,6% nemocných s takto neuspokojivou kompenzací. Po půl roce léčby Byettou bylo ve skupině snižující HbA_{1c} o > 1,1% celkem 49,1% souboru a stejné zlepšení po 24 měsících léčby jsme zaznamenali u 55,3% sledovaných. Graf 2 ukazuje průměrné změny HbA_{1c} mezi jednotlivými 3měsíčními kontrolami.

Poznámka k podsouboru 76 nemocných léčených exenatidem 24 měsíců: je nutné zdůraznit, že tento podsoubor není zcela reprezentativní částí celého našeho souboru studie BIBY – má nižší procento žen a vyšší procento nemocných léčených inzulinem (48,6% ženy a 43,4% muži). Podsoubor se skládá jednak z nemocných, u kterých byla zahájena léčba exenatidem ošetřujícími lékaři nejdříve, a proto měli nemocní v době ukončení studie nejdelší dobu sledování, ale také jde o nemocné, kteří nepřerušili v průběhu 24 měsíců léčbu pro její neúčinnost (nebo pro finanční náročnost). Díváme se tedy na výsledky nemocných, o kterých víme, že na léčbě Byettou spíše prospívali, a proto zůstávali s touto léčbou celých 24 měsíců.

**Graf 1. Procentuální zastoupení nemocných ve 3 kategoriích podle BMI.**



Graf 2. Průměrné hodnoty HbA_{1c} (%) u podsouboru sledovaném 24 měsíců (n = 76 nemocných).

Diskuze

Diskuzi nad výsledky naší observační studie bychom rádi zahájili nedávno publikovanými závěry v časopise, který má k naší problematice pravděpodobně nejblíže – Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. Autoři v čele s L. Macconellem provedli metaanalýzu 19 kompletních, randomizovaných, kontrolovaných studií s cílem zjistit bezpečnostní profil léčby exenatidem 2krát denně a porovnat tento profil s placebem nebo inzulinem jako komparátory u nemocných s DM2. Hodnocena byla data 5 594 nemocných sledovaných při podávání exenatidu 12–52 týdnů. Celkově tato analýza reprezentovala 1 500 pacientských roků s expozicí exenatidem. Výsledky potvrdily, že exenatid je všeobecně bezpečnou a dobře tolerovanou léčbou u nemocných s DM2. Incidence závažných příhod byla obdobná u skupin léčených exenatidem, inzulinem nebo placebem. Jediným rozdílem mezi léčenými skupinami byly vedlejší nepříjemné účinky ze strany gastrointestinálního traktu (nauzea, zvracení) [4].

Mnoho léčebných prostředků bylo vyvinuto pro terapii obezity a mnoho z nich selhalo ve své účinnosti nebo jejich podávání bylo provázáno závažnými vedlejšími účinky. Jako příklad uvádíme prostředky stimulující energetický výdej: hormony štítné žlázy, sympatoadrenergické léky, sibutramin. Jediné antiobezitikum na mezinárodním trhu je nyní orlistat (ani tento lék ale nemá uspokojivou snášenlivost). V diabetologii je dnes aktuálním tématem **léčba hyperglykemie, která současně nezvyšuje hmotnost!** Podávání sulfonylureových perorálních antidiabetik (PAD) a inzulinová léčba často hmotnost u nemocných s DM2 zvyšují. Lék první volby – metformin – má neutrální až mírně snižující vliv na hmotnost a glitazony spíše zvyšují hmotnost (zadržování vody v těle). Proto je celosvětově velmi vítanou nová léčba nazývaná inkretinová léčba. Skupina perorálně podávaných inhibitorů DPP-4 (dipeptidylpeptidáz) má neutrální nebo mírně hmotnost snižující vliv, ale agonisté receptorů GLP-1 (glukagon-like peptidu) hmotnost nemocných snižují významně. GLP-1 je gas-

trointestinální hormon produkovaný především v postprandiální fázi, který stimuluje inzulinovou sekreci a potlačuje uvolňování glukagonu v závislosti na dávce. Díky těmto svým vlastnostem snižuje hyperglykémii bez rizika hypoglykemií a snižuje hmotnost (snížením příjmu jídla cestou přímého centrálního – hypotalamického účinku a částečně také zpomalením vyprazdňování žaludku – cestou ovlivnění autonomního nervového systému). Ke snižování hmotnosti jistě přispívají i vedlejší průvodní účinky inkretinových mimetik v počátku léčby – nauzea i zvracení.

V roce 2012 byla dále publikována extenzivní metaanalýza všech dostupných výsledků z databází Medline, Cochrane database a Embase search, která se věnovala výsledkům všech randomizovaných studií s dostupnými agonisty GLP-1 receptoru (GLP-1RA): „exenatid“, „liraglutid“, „albiglutid“, „semaglutid“ a „lixisenatid“. V porovnání s placebem bylo potvrzeno snížení BMI za 6 měsíců léčby v průměru o –1,0 (–1,3; –0,6) kg/m², což představuje kolem 3 % snížení hmotnosti za půl roku. Tento výsledek se z kli-

nického pohledu zdá být jen mírný, ale autoři poukazují na to, že výsledky mohou být ovlivněny mnoha faktory, jako jsou neadekvátní dávky léku, odlišná vstupní kritéria, vliv GLP-1RA na redukci glykosurie a různá nefarmakologická intervence s cílem ovlivnit hmotnost [5].

Vraťme se ale k výsledkům naší studie BIBY. Zajímavé je zjištění, jak se vývoj průměrných změn BMI při pravidelných kontrolách liší mezi ženami a muži – v prvním 3měsíčním období od zahájení léčby Byettou bylo zaznamenáno významně větší snížení BMI u žen ve srovnání s muži ($-1,35$ vs $-0,96$) a stejně tomu bylo i ve druhém 3měsíčním sledování. V rozmezí 6–12 měsíců léčby se BMI snížil u žen o $-0,517$ a u mužů o $-0,33$. Ve druhém roce sledování došlo u tohoto souboru léčených exenatidem ke snížení BMI o $-0,66$ u žen a pouze o $-0,24$ u mužů. Pro tyto rozdíly zatím nemáme vlastní interpretaci, nabízí se možné vysvětlení s otázkou: vnímají v počátku léčby ženy nevolnosti a dyspepsie silněji a proto snižují více příjem jídla?, dodržují dietní režim ženy přísněji i při dlouhodobém sledování než muži?

Porovnali jsme si proto výsledky změn HbA_{1c} u mužů a žen a došli jsme k obráceným závěrům: zatímco v prvních 3 měsících po zahájení léčby Byettou se u mužů snížil HbA_{1c} o $2,012\%$, u žen bylo toto snížení významně menší ($0,892\%$). Ale již v dalších 3 měsících (3.–6. měsíc léčby) se u žen snížila průměrná hodnota o $0,158\%$, u mužů to bylo $0,224\%$. V podsouboru sledovaném nejméně 18 měsíců došlo mezi 18. a 21. měsícem k dalšímu (i když malému) snížení ($0,048\%$) u mužů, ale u žen se již hodnoty HbA_{1c} zvýšily ($0,091\%$) a po dalších 3 měsících (21. až 24. měsíc) došlo ke zvýšení HbA_{1c} u obou pohlaví (muži $0,05\%$ a ženy $0,136\%$). Výše uvedené výsledky korespondují s dalším šetřením – procento nemocných z našeho souboru, kteří zvyšovali svůj původní BMI, bylo v období sledování 0–6 měsíců $6,8\%$ a mezi 0–24 měsíců $6,6\%$. U glykova-

ného hemoglobinu jsou tato procenta poněkud odlišná: v prvních 6 měsících $8,1\%$ sledovaných nemocných zvýšilo hodnotu HbA_{1c} (proti vstupní) a po ukončeném sledovaném období (0–24 měsíců) bylo se zvýšením HbA_{1c} $10,5\%$ našeho souboru.

Co nás (a možná bude i vás) lehce zneklidňuje, je zjištění autorů z univerzity v New Yorku, kteří sledovali soubor 141 nemocných z běžné klinické praxe s průměrnou dobou trvání léčby exenatidem 1,4 roku a odhalili, že všechny snížené sledované parametry (BMI, HbA_{1c} , CRP) se u nemocných vrátily k původním hodnotám před léčbou Byettou do 6 měsíců po ukončení inkretinové léčby [6].

Závěr

Na základě našich výsledků můžeme konstatovat, že pro všechny 3 sledované parametry (BMI, HbA_{1c} a obvod pasu) byl pokles hodnot nejvýraznější v prvních 3 měsících léčby exenatidem (Byettou). Statisticky signifikantní pokles BMI trval po celých 12 měsíců podávání Byetty. Mezi 12.–24. měsícem již nedocházelo k poklesům signifikantním, BMI spíše zůstával na nejnižších dosažených hodnotách.

Hodnocení změn HbA_{1c} ukázalo, že statisticky signifikantně se snižoval HbA_{1c} pouze v prvních 6 měsících sledování (výrazněji v prvních 3 měsících) a více u mužů. Po 6 měsících léčby již nejsou ani u mužů ani u žen změny statisticky významné. U žen se objevuje nesignifikantní nárůst hodnoty HbA_{1c} po 15 měsících léčby. Odhad korelačního koeficientu mezi změnami HbA_{1c} a změnami BMI potvrzuje, že změny HbA_{1c} korelují více se změnami obvodu pasu než se změnami BMI.

Obvod pasu u nemocných, kteří jej měli měřený, v průměru také klesal statisticky významně nejvíce v prvních 3 měsících léčby. Po 9 měsících léčby již nebyly změny signifikantní. Celkový průměrný pokles obvodu pasu za první půlrok léčby Byettou byl větší u žen ($4,3$ cm) než u mužů ($3,6$ cm). Po

1 roce je již snížení pasu větší u mužů a ve 2 roce sledování jsme nezaznamenali významnější změny.

Vypracované lineární modely pro sledovanou populaci během 24 měsíců za použití všech dostupných dat u těchto nemocných nám poskytují následující závěry, které se významně neodlišují od závěrů po 12měsíčním sledování:

- Po zahájení léčby Byettou se **BMI** měnil lineárně s logaritmem času a tato změna závisela na
 - změně (obvykle poklesu) BMI od hodnoty před DM2 k manifestaci DM2,
 - změně (obvykle nárůstu) BMI od manifestace DM2 k zahájení léčby Byettou,
 - na pohlaví nemocného.
 Snížení BMI při podávání Byetty bylo u nemocných s DM2 tím větší,
 - čím větší byl pokles BMI od hodnoty před manifestací diabetu,
 - čím větší byl nárůst BMI od manifestace DM k zahájení léčby Byettou a
 - pokud šlo o ženu.
- Po zahájení léčby Byettou se **HbA_{1c}** měnil lineárně s logaritmem času a tato změna závisela na
 - hodnotě HbA_{1c} při zahájení léčby Byettou,
 - tom, zda byl nemocný v době zahájení studie BIBY léčen i inzulinem.
 Snížení hodnot HbA_{1c} je
 - signifikantně vyšší u nemocných, kteří měli vyšší HbA_{1c} při zahájení léčby Byettou,
 - signifikantně nižší u nemocných, kteří byli v době zahájení léčby Byettou současně léčeni inzulinem.
- Také **obvod pasu** se mění lineárně přibližně s logaritmem času na Byettě a tato změna závisela na tom, zda nemocný užíval sulfonylureové (SU) deriváty a jak dlouho trvalo období od diagnózy DM2 do zahájení léčby Byettou.

Snížení obvodu pasu je signifikantně nižší u nemocných léčených SU deri-

váty a naopak je pokles vyšší u nemocných s delší dobou trvání DM2 před léčbou exenatidem. Zajímavé je, že léčba SU deriváty neměla signifikantní vliv na změny BMI, a naopak pohlaví, které ovlivňovalo vývoj BMI, nemělo vliv na vývoj obvodu pasu.

Pokud bychom měli na základě našich výsledků charakterizovat nejvhodnějšího nemocného s DM2, který bude z dlouhodobé léčby exenatidem pravděpodobně nejvíce profitovat, pak si dovoluujeme navrhnout:

- mladší jedinec, spíše více obézní, s kratší dobou trvání DM2 (1–5 let),
- který přibral na hmotnosti při své anti-diabetické léčbě v poslední době.

Literatura

1. Bergenstal RM, Garrison jr. LP, Wintle M et al. (ExOS): baseline population characteristics of a prospective research study to evaluate the clinical effectiveness of exenatide bid use in patients with type 2 diabetes in a real-world setting. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 531–540.
2. Bergenstal RM, Garrison jr. LP, Miller LA et al. Exenatide BID Observational Study (ExOS): results for primary and secondary endpoints of a prospective research study to evaluate the clinical effectiveness of exenatide BID use in patients with type 2 diabetes in a real-world setting. *Curr Med Res Opin* 2011; 27: 2335–2342.
3. Levin PA, Mersey JH, Zhou S et al. Clinical outcomes using long-term combination therapy with insulin glargine and exenatide in patients with type 2 diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2012; 18: 1–25.
4. 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.

5. Monami M, Dicembrini I N et al. Effects of Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists on Body Weight: A Meta-Analysis. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 672658.

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

prof. MUDr. Jindřiška Perušicová, DrSc.

www.fnmotol.cz

e-mail: jindra.perusicova@seznam.cz

Doručeno do redakce: 4. 9. 2012

Přijato po recenzi: 17. 1. 2013

www.urologickelisty.cz