

Inkretinová mimetika v léčbě diabetu 2. typu

Alena Šmahelová

Diabetologické centrum, vedoucí doc. MUDr. Alena Šmahelová, III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN Hradec Králové, přednosta prof. MUDr. Luboš Sobotka, CSc.

Souhrn

Agonisté receptoru glukagon-like inkretinového peptidu 1 jsou také označovány jako inkretinová mimetika. Jsou to nové léky pro léčbu diabetu 2. typu, které mají významný antihyperglykemický efekt. Při výběru individuální léčby mohou být využity krátce i dlouze působící přípravky. Kromě glykemie ovlivňují i další faktory, z nichž v současnosti dominuje příznivý vliv na hmotnost a hypertenzi. Jsou popsány patofyziologické mechanismy jejich účinku, farmakologické a klinické rozdíly a jejich využití v klinické praxi.

Klíčová slova: agonisté glukagon-like peptidu 1 krátkodobě/dlouhodobě působící – glukagon-like peptid 1 – klinické efekty

Diabetes mellitus and pancreatic cancer – cause or result?

Summary

Incretin glucagon like peptid-1 receptor agonists are also known as incretin mimetics. These are the new drugs for the treatment of type 2 diabetes, which have a significant antihyperglycemic effect. For the individual treatment can be used short-acting and long-acting drugs. In addition to glucose effect there are influenced another factors, especially weight and hypertension. The pathophysiological mechanism of their action, pharmacological and clinical differences and their use in clinical practice are described.

Key words: glucagon-like peptid 1 – glucagon-like peptid 1 agonists short-acting/long-acting – clinical effects

Úvod

Diabetes mellitus (DM) je provázen zvýšeným rizikem komplikací, které snižují kvalitu života diabetiků a zvyšují jejich mortalitu. Je známo, že mikrovaskulární komplikace, např. diabetická retinopatie, postihuje 75 % diabetiků 2. typu s trváním diabetu déle než 20 let. Až 50 % diabetiků umírá na makrovaskulární, zejména kardiovaskulární komplikace včetně mozkové mrtvice.

Postavení GLP1-RA v léčbě diabetu

Inkretinové léky znamenají velký posun v bezpečnosti antidiabetické léčby, a tím také v efektivní prevenci pozdních komplikací diabetu. Agresivní léčba staršími antidiabetiky sice snížila výskyt mikroangiopatie a pravděpodobně i kardiovaskulárních komplikací, ale za cenu rizika hypoglykemie a zvyšování hmotnosti. Inkretinové léky, zvláště agonisté receptoru glukagon-like inkretinového peptidu 1 (glucagon like peptid-1 receptor agonists – GLP1-RA), snižují účinně glykémii prakticky bez rizika hypoglykemie a nárůstu hmotnosti a příznivě ovlivňují i rizikové faktory komplikací [1]. Již dnes mají GLP1-RA jasnou pozici v průběžně aktualizovaném doporučeném schématu léčby diabetu 2. typu. Hlavním záměrem

doporučení je způsob léčby, který má maximální efekt na prevenci komplikací a současně pacienta zatěžuje co nejméně možnými riziky. Zcela zásadní zlom znamená důraz na individuální přístup k léčbě u konkrétního pacienta, který potvrzuje známou klinickou zkušenost. Individuální přístup vychází nejen z klinické zkušenosti, ale také ze závěru klinických studií. S napětím se nyní očekávají závěry probíhajících prospektivních klinických studií, které sledují vliv GLP1-RA na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

Při sestavování léčby konkrétního pacienta je nutno uplatnit komplexní přístup. Ten zahrnuje nejen korekci hyperglykemie, ale i nadváhy nebo obezity, hypertenze či dyslipidemie. Také proto jsou výhodné léky, které ovlivní více rizikových faktorů současně. Cílové hodnoty glykemie a glykovaného hemoglobinu (HbA_{1c}) jsou vzhledem k heterogenitě DM rovněž individuální a je třeba zvážit riziko hypoglykemie, délku trvání DM, přítomnost kardiovaskulárních komplikací, další komorbidity, včetně životní prognózy a kompliance pacienta [2].

Značná část diabetiků 2. typu stále nedosahuje žádoucích cílových hodnot HbA_{1c} . Evropské studie CODE 2 (1998–1999) a PANORAMA (2009) odhalily, že

61 % diabetiků 2. typu nedosáhlo HbA_{1c} pod 6,5 % dle DCCT a podíl diabetiků s HbA_{1c} pod 7 % dle DCCT nedosahuje ani celých 40 % [3,4]. Adherenci k léčbě, kvalitu života a optimální kompenzaci diabetu významně komplikují hypoglykemie. Jsou závažnou příčinou špatné kompenzace DM a vyšší morbidity a mortality diabetiků [5] a rovněž přispívají ke zvyšování hmotnosti v průběhu antidiabetické léčby. Obezita je navíc u řady diabetiků vážným problémem už při zjištění diagnózy DM 2. typu. Přitom již relativně malé snížení hmotnosti (0,5–4 kg) je spojeno se snížením mortality.

Problémem dlouhodobé léčby diabetu 2. typu je progredující defekt funkce B-buněk. Mechanismus účinku dnešních antidiabetik spočívá v ovlivnění sekrece inzulínu (sulfonylurea, glinidy), ovlivnění sekrece inzulínu a glukagonu (agonisté receptoru GLP1 a inhibitory DPP4), ovlivnění účinku inzulínu (metformin, pioglitazon), selektivní inhibice zpětného tubulárního přenosu glukózy v ledvinách (glifloziny) a náhradě fyziologicky působícího inzulínu (exogenní inzulín).

Patofyziologické souvislosti

U zdravých osob je glukagon-like peptid 1 vylučován po jídle a snižuje glykémii tím, že zvyšuje sekreci inzulínu a snižuje sekreci glukagonu. GLP1 také zpomaluje vyprazdňování žaludku, snižuje chuť k jídlu a velmi pravděpodobně inhibuje apoptózu B-buněk. Hlavní biologicky aktivní formou nativního GLP1 je $GLP1_{7-36}$ amid, který má krátký poločas 2–3 min a je inaktivován enzymem dipeptidylpeptidázou 4.

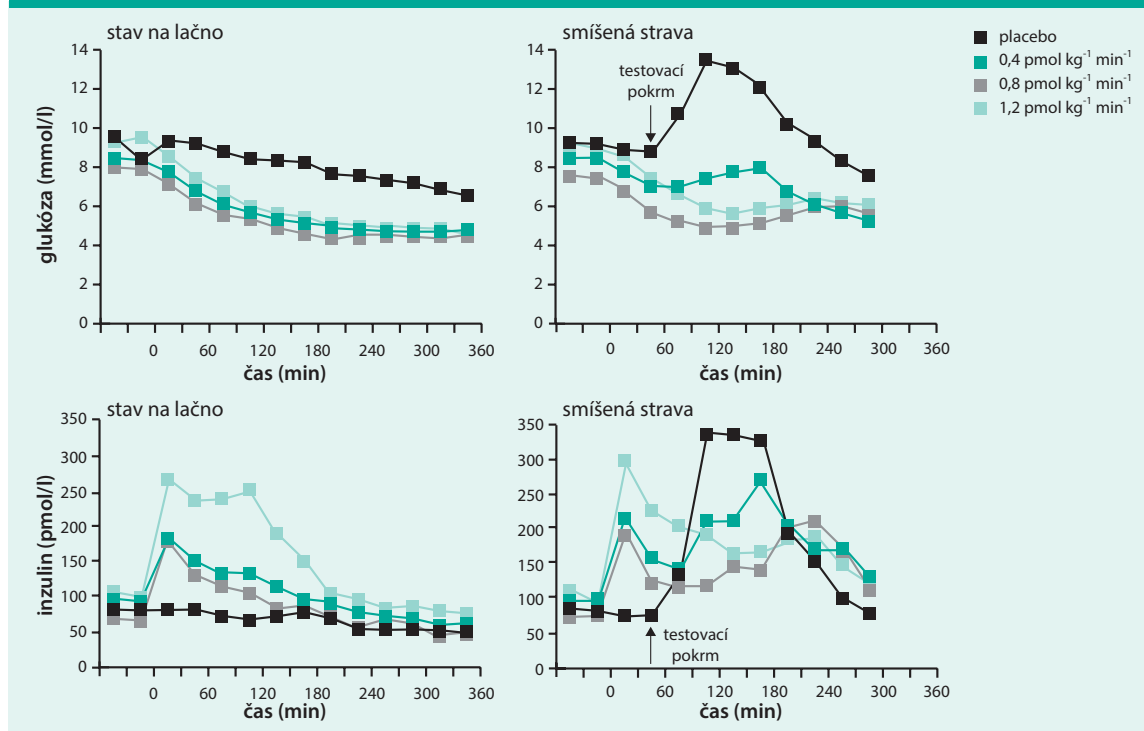
Přirozený GLP1 zvyšuje sekreci inzulínu pouze při hyperglykémii a nevyvolává tedy hypoglykémii [6]. Potlačení uvolnění glukagonu je zprostředkováno lokálním uvolněním somatostatinu z D-buněk [7]. U diabetiků 2. typu GLP1 přispívá prostřednictvím B- a A-buněk ke snížení glykémie nalačno a zejména zpomaleným vyprazdňováním žaludku ke snížení hyperglykémie po jídle [8]. Přestože má GLP1 inzulinotropní účinek, postprandiální inzulinémie je po žilním podání GLP1 (v závislosti na dávce) snížena, protože živiny včetně glukózy se vstřebávají pomaleji (graf). Toto zvýšení glykémie je hlavním impulsem pro postprandiální inzulinovou sekreci, takže zpomalení vyprazdňování žaludku patrně dominuje nad inzulinotropním účinkem GLP1.

Receptory pro GLP1 jsou výrazně exprimovány v řadě tkání (pankreas, myokard, cévní stěna, mozek, játra, sval), což vysvětluje pleiotropní efekt GLP1.

Experimentální práce naznačily podporu regenerace B-buněk a inhibici jejich apoptózy [9]. Studie se zvířaty naznačují, že metabolit GLP1 ($GLP1_{9-36}$ amid), který byl původně považován za inaktivní, může ve výrazně suprafyziologické dávce také zesilovat kardioprotektivní a pozitivně inotropní účinky, které mohou být zprostředkovány vzdálenými receptory [8]. Experimentální práce u králíků ukázaly také neuroprotektivní účinky a u myši zlepšení paměti po aplikaci GLP1 [10].

Protektivní efekt na B-buňky byl klinicky zaznamenán i po 3 letech léčby diabetiků 2. typu GLP1-RA exenatidem v kombinaci s bazálním analogem glargin. U experimentálních zvířat se po infuzi GLP1 zmenší is-

Graf. Inzulinotropní účinek GLP1. Upraveno podle [8].



chemické ložisko v myokardu a zlepší se ejekční frakce levé srdeční komory. Pozitivní kardiovaskulární efekt podporuje i zlepšení endoteliální funkce u osob po podání GLP1. V malé pilotní klinické studii se u pacientů po akutním infarktu myokardu se srdečním selháním významně zlepšila ejekční frakce levé komory a lokální motilita cévní stěny po GLP1, aplikovaném kontinuálně po dobu 72 hod [11].

Typy agonistů GLP1 receptoru (GLP1-RA)

Vzhledem ke krátkému poločasu přirozeného GLP1 byly a jsou vyvíjeny pro léčbu diabetiků 2. typu syntetické agonisté GLP1 receptoru s prolongovaným účinkem. Jejich poločas se pohybuje mezi 2 hod a několika dny. Plazmatická hladina přípravků s kratší dobou účinku významně kolísá, zatímco u déle působících přípravků je působení na GLP1 receptory rovnoměrnější.

U přípravků s kratší dobou účinku (exenatid, lixisenatid) jsou prostřednictvím výrazně zpomaleného vyprazdňování žaludku významně snižovány zejména postprandiální glykemie a inzulinemie. Dlouze účinkující agonisté (exenatid s dlouhodobým uvolňováním, liraglutid, albiglutid, dulaglutid) významně snižují lačné i postprandiální glykemie dominantně prostřednictvím stimulace sekrece inzulinu a snížením hladin glukagonu.

Delšího účinku je v přípravcích dosaženo různými chemickými úpravami. Úprava sekvence aminokyselin na terminálních koncích peptidového řetězce zvyšuje odolnost GLP1 vůči štěpícímu enzymu dipeptidylpeptidáze 4 (exenatid a lixisenatid). Přídavek zinku zpomaluje absorpci v podkoží (tasoglutid). Kovalentní vazba s velkými molekulami, např. albuminem (albiglutid) nebo imunoglobulinem G (dulaglutid), zpomaluje vylučování ledvinami. Prodloužení účinku lze dosáhnout také

nekovalentní vazbou k albuminu, z níž je pomalu uvolňován GLP1 do podkoží (exenatid long acting release). Vytváří se mikročástice, tvořené biologicky degradovatelným polymerem (poly[D,L-lactid-co-glycolid]), který se rozkládá na kyslíčník uhličitý a vodu. Díky mikročásticím se v plazmě udržuje stálá hladina exenatidu, a to i při dávkování jednou týdně [12]. Tento dlouze účinkující exenatid je označován jako QW (QW – once weekly/ quaque week). Minimální terapeutické koncentrace jsou dosaženy během 2 týdnů léčby, maximální koncentrace exenatidu se ustálí za 6–7 týdnů.

Chemické úpravy molekuly GLP1 jsou příčinou odlišností ve farmakokinetických vlastnostech jednotlivých přípravků. Tyto rozdíly umožňují výběr vhodného GLP 1-agonisty na základě individuálních potřeb konkrétního pacienta. To je velmi důležité pro aplikaci personalizované medicíny v klinické praxi (tab).

Klinické využití GLP1-RA

Klinické účinky GLP1-RA

Receptorové agonisté (GLP1-RA) mohou být využiti v celém průběhu DM 2. typu [13] co nejdříve od zjištění diagnózy diabetu. Kombinují se s metforminem, ostatními perorálními antidiabetiky i bazálním inzulinem. Mají podobný antihyperglykemický efekt jako klasická perorální antidiabetika (snižují hodnotu HbA_{1c} přibližně o 1–2 % dle DCCT, tj. 11–22 mmol/mol dle IFCC), ale bez rizika hypoglykemie a zvýšení hmotnosti. Jejich 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. K tomu dále přispívá i přítomnost GLP1 receptorů v oblastech mozku kmene, které jsou považovány za klíčové v pocitu navození sytosti

Tab. 1. Krátce a dlouze působící analoga GLP1 R. Upraveno podle [8].

	krátce působící analoga	dlouze působící analoga
poločas	2–5 hod	12 hod až několik dnů
léky	exenatid lixisenatid	liraglutid exenatid QW albiglutid dulaglutid
efekty		
glykemie nalačno	mírná redukce	výrazná redukce
postprandiální glykemie	výrazná redukce	mírná redukce
inzulinemie nalačno	mírná redukce	výrazná redukce
postprandiální inzulinemie	redukce	mírná stimulace
sekrece glukagonu	snížena	snížena
vyprazdňování žaludku	zpomaleno	žádný efekt
krevní tlak	snížen	snížen
srdeční frekvence	žádný efekt nebo vzestup do 2 pulzů/min	vzestup 2–5 pulzů/min
hmotnost	pokles 1–5 kg	pokles 2–5 kg
nauzea	20–50 % ustupuje pomalu, týdně až několik měsíců	20–40 % ustupuje rychle za 4–8 týdnů

bez závislosti na přítomnosti potravy v žaludku (area postrema, subfornikální orgán). Při léčbě GLP1-RA se na rozdíl od klasických antidiabetik hmotnost snižuje. GLP1-RA mají pravděpodobně i kardioprotektivní efekt, který je v současnosti ověřován v klinických studiích. Snížení krevního tlaku je popsáno prakticky u všech GLP1-RA.

V současnosti je možno vybírat z několika přípravků. Při volbě vycházíme z konkrétní situace a potřeb pacienta. Přípravky s kratší dobou účinku mají výraznější vliv na postprandiální glykemii, déle působící pak snižují i glykemii nalačno. Dalšími faktory při volbě přípravku je výskyt a intenzita nežádoucích gastrointestinálních účinků, zvýšení srdeční frekvence (byť klinicky nevýznamné), snížení krevního tlaku, vliv na lipidové spektrum, přítomnost komorbidit. V neposlední řadě je důležitá i frekvence a způsob aplikace, řada pacientů profituje z kombinace s bazálním analogem.

Dlouze účinkující GLP-1RA

Výsledky klinických studií ukazují, že nauzea a zvracení jsou častější a méně ustupují u krátkce účinkujících GLP1-RA, na druhou stranu je zvýšení srdeční frekvence u nich popsáno méně často než u dlouze účinkujících GLP1-RA [8]. V klinické praxi však tato pozorování z randomizovaných klinických studií u konkrétních pacientů nemusí platit zcela striktně.

U pacientů s výraznou nauzeou nebo zvracením nebo dráždivým tračníkem je vhodnější dlouhodobý GLP1-RA. Jednodenní či jednotýdenní aplikace dávky a nezávislost na době jídla je předností dlouhodobých přípravků a ocení je zejména pacienti s potřebou flexibilního režimu. Podobně je tomu i u pacientů, u nichž je primárním cílem snížení ranní glykemie, protože tyto léky účinkují i během noci. Dalším z rozhodovacích faktorů, které je nutné s pacientem pečlivě rozbrat, je způsob aplikace (rozhodnutí o delší, ale pro někoho poněkud složitější aplikaci exenatidu QW, na druhou stranu s výrazně nižší frekvencí dávkování). Reakce v místě vpichu nejsou u dosud používaných (exenatid, lixisenatid, liraglutid) zástupců problémem. Nečetný výskyt místních reakcí po vpichu, pozorovaný u exenatidu QW v klinických randomizovaných studiích, by neměl mít v praxi významnější roli.

Krátkce účinkující GLP1-RA

Zejména pacienti s výraznými postprandiálními hyperglykemiemi, kteří nemají problém s glykemií lačnou a interprandiální, budou profitovat z výrazně zpomaleného vyprazdňování žaludku u krátkce účinkujících GLP1-RA [14]. Pokud je největším denním jídlem snídaně, může lépe vyhovovat dlouze účinkující GLP1-RA, protože efektivita krátkce účinkujícího přípravku mezi injekcemi slábne [8]. V současné době probíhá head-to-head srovnávací otevřená randomizovaná klinická studie s lixisenatidem a liraglutidem. Dosud chybí dostatečná klinická data pro význam zrychlené srdeční frekvence. U pacientů s arytmiemi či srdečním selháním jsou tedy pravděpodobně vhodnější krátká GLP1-RA, protože jejich účinek rychleji odezní.

Kombinace GLP1-RA s bazálním inzulínem

Krátkodobá i některá dlouhodobá GLP1-RA je možné podle SPC kombinovat s bazálním analogem. Bazální inzulín potlačuje jaterní glukoneogenezi v noci a ráno, teoreticky by tedy měla lépe účinkovat krátká GLP1-RA. Přímé srovnávací studie nebyly ale dosud provedeny a v klinické praxi je nutno postupovat vždy individuálně, minimálně s přihlédnutím k pacientovu režimu (např. frekvence, doba, velikost, složení jídel). Randomizované dosud provedené klinické studie potvrdily příznivý efekt kombinace liraglutidu a detemiru, exenatidu a glarginu i lixisenatidu a glarginu [8].

Nežádoucí účinky GLP1-RA

K nežádoucím účinkům léčby GLP1-RA patří gastrointestinální příznaky (nauzea, zvracení, průjem), kožní reakce v místě vpichu injekce, tvorba protilátek a zvýšení srdeční frekvence. Vyšší riziko pankreatitidy a karcinomu pankreatu nebylo potvrzeno.

Výskyt nežádoucích gastrointestinálních účinků je v klinické praxi oproti hodnocením klinických studií spíše nižší. Nejčastěji je v randomizovaných klinických studiích popisována nauzea (25–60 %), většinou tranzitorní [8]. Její výskyt souvisí se způsobem stravování a pravděpodobně i s body mass indexem (BMI). Zvracení se objevilo u 5–15 % pacientů, u 10–20 % byl zaznamenán průjem. Výskyt těchto dyspeptických účinků je při správné indikaci a zejména správném poučení pacientů mnohem nižší. U krátkce působících GLP1-RA, např. u exenatidu, je důležitá správná titrace dávek a dodržení časového intervalu (tedy během 60 min před jídlem). U liraglutidu a lixisenatidu jsou nauzea a zvracení méně časté a u exenatidu QW jsou tyto potíže vyjádřeny ještě méně. Důležité je, že hmotnostní úbytek u GLP1-RA není vázán na dyspeptické projevy [15].

Je známo, že u diabetiků 2. typu je výskyt akutní pankreatitidy 2–3krát častější než u nediabetiků. Přesné zhodnocení není vzhledem k nejednotným diagnostickým kritériím při hlášení pankreatitidy jednoduché, velké metaanalýzy ukazují, že riziko zvýšeno není [16]. Vyšší hodnota krevní lipázy, která klesá k normě po přerušení léčby GLP1-RA, naznačuje, že případný vývoj pankreatitidy zcela vyloučit nelze [17]. Pacienti s anamnézou pankreatitidy by neměli být léčeni GLP1-RA. Kontrolní vyšetřování lipázy a amylázy není nutné, ale při podezření na pankreatitidu je nutno lék ihned vysadit a pacienta řádně vyšetřit.

Podle některých názorů by mohly inkretinové léky aktivovat regeneraci ductů, replikaci ductů (nejčastěji při mírné chronické pankreatitidě jako případného rizikového faktoru adenokarcinomu pankreatu). U obězních osob a diabetiků 2. typu byla zjištěna zvýšená replikace pankreatických ductálních buněk [18].

Metformin může proliferaci buněk ductálních vývodů v experimentu bránit [19].

Dle stanoviska EMA (European Medicine Agency) z července roku 2013 byl v klinických studiích hlášen jen malý počet pacientů s pankreatitidou. Po uvolnění léků do praxe byla nahlášena řada případů, které je ale

nutno hodnotit obezětně vzhledem k nejednotným kritériím [20]. Ve všech SPC (Summary of Product Characteristics) by mělo být jednotné upozornění na riziko pankreatitidy pro celou skupinu inkretinových léků.

V preklinických studiích s liraglutidem byl zjištěn vyšší výskyt hyperplazie C-buněk a medulárního karcinomu u myši a krys, které dostávaly velmi vysoké dávky liraglutidu [21]. To nebylo potvrzeno ve velkých klinických studiích, přesto je u pacientů s anamnézou karcinomu štítné žlázy nebo MEN (multiple endocrine neoplasia) liraglutid kontraindikován. V současné době nejsou doporučovány žádné změny dosavadní léčebné praxe a jsou zdůrazňovány přínosy inkretinové terapie ve srovnání s ostatní farmakoterapií [22].

Předpoklady efektivní léčby GLP1-RA

Základním předpokladem žádoucího účinku GLP1-RA je motivovaný, informovaný a dostatečně spolupracující pacient. Další důležitou okolností, která ovlivní úspěšnost léčby, je jejich včasné zařazení do léčby pacientů s nedostatečným účinkem metforminu. U každého pacienta je nutné zhodnotit délku trvání DM, odhadnout kvalifikovaně podíl inzulinové rezistence na hyperglykémii a hodnota C-peptidu pomůže v odhadu aktuální funkce B-buněk. Je nutno mít na paměti, že primární účinek GLP1-RA je antihyperglykemický a nekládat přehnaná očekávání do jejich účinku na snížení hmotnosti. Pacienti s problémy s hmotností, hypertenzí a dyslipidemií, tedy s kardiovaskulárním rizikem, jsou určité vhodnými adepty na léčbu GLP1-RA. Výhodné je využití kombinace s bazálním analogem u diabetiků s celodenní hyperglykemií, při níž GLP1-RA zajistí tzv. regulovanou sekreci inzulinu. Při pečlivém monitoringu pacienta není třeba se obávat hypoglykemie. Ta je rizikem při současné léčbě sulfonylureou. Často se ale chybuje tím, že se sulfonylurea v kombinaci léčbě z obavy z hypoglykemie předčasně vysadí nebo se sníží její dávkování. Neúspěch v korekci hyperglykemie je potom přičítán nedostačujícímu účinku GLP1-RA, přitom by při kombinaci s metforminem a sulfonylureou v neměněné dávce byl efekt dostačující.

Plnému využití GLP1-RA z medicínské indikace mnohdy brání současná pravidla plátců zdravotního pojištění. Kromě neracionální podmínky BMI nad 35 kg/m² je to i minimální hodnota HbA_{1c} 60 mmol/mol, což jsou podmínky pro úhradu léku. Dále je u zvýšené úhrady požadována kontrola efektivity po roce léčby (hodnota HbA_{1c} a BMI).

Za nedostatečným efektem GLP1-RA se může skrývat řada faktorů. Špatné načasování zahájení léčby GLP1-RA může být způsobeno tím, že diabetes trvá podstatně déle, než odpovídá době stanovení diagnózy. GLP1-RA může být nesprávně použit ve fázi diabetu s již velmi výrazně sníženou endogenní sekrecí inzulinu. Předčasně vysazení sulfonylurey už bylo zmíněno. Někdy také není využita možnost kombinace s bazálním analogem inzulinu.

Závěr

Přirozený GLP1 normalizuje hyperglykémii u diabetiků 2. typu a nemohl být klinicky využíván pro krátký

poločas. Vývoj GLP1-RA přinesl do diabetologie novou významnou možnost léčby. Krátkodobá i dlouhodobá GLP1-RA jsou bezpečné efektivní léky s komplexním účinkem. Neohrožují pacienta hypoglykemií a pacienti dosahují snížení hmotnosti. Důležitá je individuální volba vhodného přípravku na základě klinického zhodnocení u konkrétního pacienta.

Literatura

- Petrie JR. The cardiovascular safety of incretin-based therapies: a review of the evidence. *Cardiovasc Diabetol* 2013; 12: 130. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.1186/1475-2840-12-130>>.
- Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care* 2012; 35(6): 1364–1379.
- Liebl A, Mata M, Eschwege E. Evaluation of risk factors for development of complications in type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45(7): S23–S28.
- de Pablos-Velasco P, Bradley C, Eschwege E et al. The PANORAMA pan-European survey: glycaemic control and treatment patterns in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2010; 53(Suppl 1): Abstract 1012.
- Viberti G, Kahn SE, Greene DA et al. A Diabetes outcome progression trial (ADOPT): an international multicenter study of the comparative efficacy of rosiglitazone, glyburide, and metformin in recently diagnosed type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25(10): 1737–1743.
- Nauck MA, Heimesaat MM, Behle K et al. Effects of glucagon-like peptide 1 on counterregulatory hormone responses, cognitive functions, and insulin secretion during hyperinsulinemic, stepped hypoglycemic clamp experiments in healthy volunteers. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87(3): 1239–1246.
- Hansen L, Hartmann B, Bisgaard T et al. Somatostatin restrains the secretion of glucagon-like peptide 1 and 2 from isolated perfused porcine ileum. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 278(6): E1010–E1018.
- Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(12): 728–742.
- Tschen SI, Dhawan S, Gurlo T et al. Age-dependent decline in β -cell proliferation restricts the capacity of β -cell regeneration in mice. *Diabetes* 2009; 58(6): 1312–1320.
- Bunck MC, Cornér A, Eliasson B et al. Effects of exenatide on measures of β -cell function after 3 years in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2011; 34(9): 2041–2047.
- Nikolaidis LA1, 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(8): 962–965.
- DeYoung MB, MacConell L, Sarin V et al. Encapsulation of exenatide in poly-(D,L-lactide-co-glycolide) microspheres produced an investigational long-acting once-weekly formulation for type 2 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2011; 13(11): 1145–1154.
- Schwarz S. Evidence-Based Practice use of incretin based therapy in the natural history of diabetes. *Postgrad Med* 2014; 126(3): 66–84.
- Gerich J. Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies. *Int J Gen Med* 2013; 6: 877–95. Dostupné z DOI: <<http://doi.org/10.2147/IJGM.S51665>>.
- 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(6): 1608–1610.
- Garg R, Chen W, Pendergrass M. Acute pancreatitis in type 2 diabetes treated with exenatide or sitagliptin: a retrospective observational pharmacy claims analysis. *Diabetes Care* 2010; 33(11): 2349–2354.
- Steinberg WM et al. Longitudinal monitoring of lipase and amylase in adults with type 2 diabetes and obesity: evidence from two phase

3 randomized clinical trials with the once-daily GLP-1 analog liraglutide [poster presentation at Digestive Disease Week 2012]. Gastroenterology 2012; 142(Suppl 1): S93-S91.

18. 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): 1–6.

19. Matveyenko AV, Dry S, Cox HI et al. Beneficial endocrine but adverse exocrine effect of sitagliptin in the HIP rat model of type 2 diabetes, interactions with metformin. Diabetes 2009; 58(7): 1604–1615.

20. Informace dostupné z WWW: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001856.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1>.

21. Bjerre Knudsen L, Madsen LW, Andersen S et al. Glucagon-like peptide 1 receptor agonists activate rodent thyroid C cells causing calcitonin release and C cell proliferation. Endocrinology 2010; 151(4): 1473–1486.

22. Nauck MA, Friedrich N. Do GLP-1-Based Therapies Increase Cancer Risk? Diabetes Care 2013; 36(Suppl 2): S245-S252.

doc. MUDr. Alena Šmahelová, Ph.D.

✉ smahelov@lfhk.cuni.cz

III. interní gerontometabolická klinika LF UK a FN, Hradec Králové

www.fnhk.cz

Doručeno do redakce 13. 7. 2014

Přijato po recenzi 17. 7. 2014