

# Miesto agonistov GLP1 receptorov a ich fixná kombinácia s inzulínom v liečbe diabetes mellitus 2. typu

Zbynek Schroner<sup>1</sup>, Vladimír Uličiansky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SchronerMED, s.r.o., interná a diabetologická ambulancia Košice, Slovenská republika

<sup>2</sup>Via medica, s.r.o., Košice, Slovenská republika

## Súhrn

Liečba agonistami GLP1 receptorov vykazuje viaceré multiorgánové benefity. Medzi možné dôvody uprednostnenia tejto skupiny farmák možno zaradiť: účinnosť (celkové ovplyvnenie glukózovej triády), vplyv na hmotnosť (zníženie), kardiovaskulárna (KV) protektivita, spomalenie progresie nefropatie, ochrana funkcie B-buniek, bezpečnosť (nízke riziko hypoglykémie, nízky výskyt závažných nežiaducích účinkov), zníženie krvného tlaku, lipidov, biomarkerov KV rizika, markerov chronického subklinického zápalu. V rámci individualizovaného prístupu liečba agonistami GLP1 receptorov by mala byť preferovaná už vo včasných štadiách diabetes mellitus 2. typu, ako liek druhej voľby po metformíne, hlavne u obéznejších pacientov so subklinickými až klinickými prejavmi aterosklerózy, ale zatiaľ bez prejavov srdcového zlyhávania.

**Kľúčové slová:** agonisty GLP1 receptorov – diabetes mellitus 2. typu – fixná kombinácia – terapeutické miesto

## The role of GLP-1 receptor agonists and their fixed combination with insulin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

### Summary

Therapy with GLP1 receptors agonists shows various multiorgans benefits. Possible reasons of preference of this treatment are: efficacy, decrease of weight, CV protectivity, slow down the progression of nephropathy, protection of function of B-cells, safety (low risk of hypoglycemia, small incidence of serious adverse events), decrease of blood pressure, lipids, biomarkers of CV risk, markers of chronic subclinical inflammation. In context of individual approach, therapy with GLP1 receptors agonists should be preferably used in early stages of type 2 diabetes mellitus, as second choice treatment after metformin, mainly in more obese patients with subclinical or clinical manifestations of atherosclerosis, but without symptoms of heart failure.

**Key words:** fixed combination – GLP1 receptors agonists – therapeutic place – type 2 diabetes mellitus

### Základná charakteristika, diferenciácia a účinky agonistov GLP1 receptorov

Agonisty GLP1 (Glucagon-Like Peptid/glukagonu podobného peptidu) receptorov nie sú degradované enzýmom dipeptidyl-peptidázou 4 (DPP4), viažu sa na receptory GLP1 a spôsobujú ich aktiváciu. Po ich podaní dochádza až k 5-násobnému zvýšeniu cirkulujúcich hladín aktívneho GLP1, ktorý sa produkuje v endokrinných L-bunkách tenkého a hrubého čreva v rámci odpovede na perorálne prijatie potravy. GLP1 má 2 bioaktívne formy: GLP1 (7–37) a GLP1 (7–36) amid. Obe formy majú podobnú biologickú aktivitu, hlavná cirkulujúca forma je GLP1 (7–36) amid.

V tab. 1 je diferenciácia agonistov GLP1 receptorov podľa chemickej štruktúry, farmakokinetického profilu

a podľa vplyvu na evakuáciu žalúdka, glykému nalačno (Fasting Postprandial Glucose – FPG) a postprandiálnu glykému (PPG) [1,2].

Ako prvý agonista GLP1 receptorov, ktorý prišiel do klinickej praxe najprv v USA a potom postupne v iných aj európskych krajinách (medzi nimi aj na Slovensku) bol exenatid. Exenatid je syntetická verzia exendinu 4, ktorý bol izolovaný zo slín kôrnatca jedovatého (*Heloderma suspectum*). Exenatid sa skladá z 39 aminokyselín, je z 53 % homológny s natívnym GLP1. Biologický polčas exenatidu je 2,4 hod. Podľa farmakokinetického profilu sa zaraďuje medzi krátkodobo pôsobiace agonisty GLP1 receptorov, podľa účinku na evakuáciu žalúdka, glykému nalačno (GNL) a PPG medzi prandiálne

agonisty GLP1 receptorov (výrazné spomalenie vyprázdňovania žalúdka, zníženie prevažne PPG a zníženie exkúzí postprandiálnej glykémie. Podáva sa 2-krát denne.

**Lixisenatid**, ktorý prišiel na slovenský trh v júni roku 2014, je podobne ako exenatid na exendíne 4 založený, krátkodobo pôsobiaci, prandiálny agonista GLP1 receptorov. Lixisenatid je zložený z 44 aminokyselín s amidáciou na C konci, je na asi 50 % homologny s natívnym GLP1. Po subkutánnom podaní biologický polčas je medzi 2,7–4,3 hod. Podáva sa 1-krát denne pred jedlom s najväčšou kalorickou hodnotou.

Medzi dlhodobo pôsobiace, non-prandiálne agonisty GLP1 receptorov, ktoré môžeme používať aj na Slovensku, zaraďujeme **liraglutid** (podáva sa s.c. 1-krát denne), **exenatid QW** a **dulaglutid** (podávajú s.c. 1-krát týždenne). Tieto preparáty pôsobia viac na glykémiiu nálačno, sú o niečo účinnejšie na zníženie HbA<sub>1c</sub>, majú relatívne malý vplyv na vyprázdňovanie žalúdka (ich anorektický účinok je sprostredkovany prevažne pôsobením v centrálnom nervovom systéme). Pri ich podávaní je pozorovaný menší výskyt gastrointestinálnych nežiaducích účinkov v porov-

naní s krátkodobo pôsobiacimi agonistami GLP1 receptorov. Zaznamenaný však bol pri nich určitý, aj keď veľmi malý vzostup srdcové frekvencie.

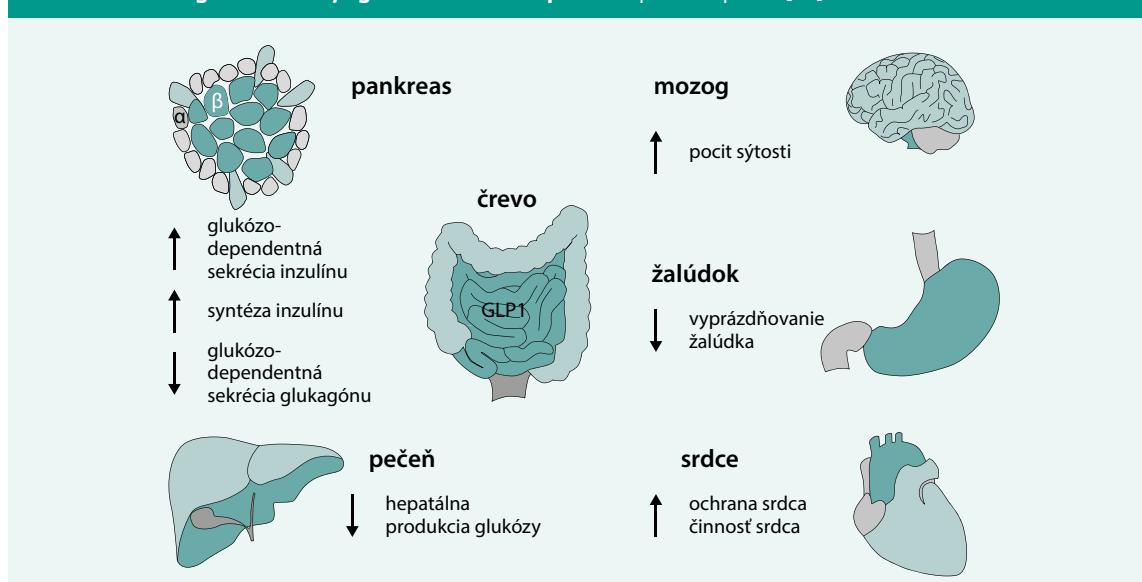
Výskum v oblasti agonistov GLP1 receptorov však neustále pokračuje a vo vývoji je viacero liekov z tejto skupiny (napr. efglagonatid – podávanie 1-krát týždenne, ITCA-650 – podávanie 1-krát mesačne) a iné [3,4].

Agonisty GLP1 receptorov účinkujú vo viacerých orgánoch. Na **schéme 1** sú uvedené multiorgánové účinky agonistov GLP1 receptorov. Najdôležitejším fyziologickým účinkom GLP1 je regulácia postprandiálnej glukózovej homeostázy (**pankreatické účinky**). Tento účinok je sprostredkovany receptorom pre GLP1, ktorý je exprimovaný najmä na povrchu A-buniek a B-buniek Langerhansových ostrovčekov pankreasu. GLP1 stimuluje glukózou navodenú sekréciu inzulínu. Naviazanie GLP1 na receptor, ktorý je umiestnený na bunkovej membráne B-buniek, vedie k následnej aktivácii adenylátcyklázy, čoho dôsledkom je akumulácia cyklického adenožínmonofosfátu (cAMP) v bunke, aktivácia proteínskiny A, zvýšenie cytoplazmatickej koncentrácie Ca<sup>2+</sup> a transport inzulínových sekrečných granul smerom k bunkovej membráne. Táto opísaná kaskáda je prísně glukózodependentná, a preto nenastáva behom normálnych alebo nízkych koncentrácií glukózy. GLP1 tiež inhibuje postprandiálnu sekréciu glukagónu pri diabetes mellitus 2. typu (DM2T), výsledkom je strata fyziologickej supresie postprandiálnej sekrecie glukagónu s následnou zvýšenou glukoneogenézou v pečeni, ktorá ovplyvňuje bazálnu aj prandiálnu glykémiiu a aj spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka (**hepatálne, gastrointestinálne účinky**). Reguluje tiež príjem potravy zvýšením pocitu sýtosti (**centrálné účinky**) [5]. Stimulujú natriurezu, čím prispievajú k normalizácii tubuloglomerulárnej spätej väzby, čo má za následok spomalenie progresie nefropatie (**renálne**

**Tab. 1. Diferenciácia agonistov GLP1 receptorov.**  
Upravené podľa [23–25]

podľa štruktúry	založené na báze GLP1 založené na báze exendínu 4
farmakokinetickej profilu	krátkodobo účinkujúce dlhodobo účinkujúce
podľa účinku na evakuáciu žalúdka, FPG a PPG	prandiálne – výrazné spomalenie vyprázdňovania žalúdka a prevaha redukcie PPG non-prandiálne – mierne ovplyvnenie vyprázdňovania žalúdka a prevaha redukcie FPG

**Schéma 1. Multiorgánové účinky agonistov GLP1 receptorov.** Upravené podľa [26]



účinky). Intenzívne sa študuje aj otázka kardiovaskulárnych efektov GLP1. Podávanie GLP1 agonistov vedie k celému spektru pozitívnych vplyvov na cievnu a srdcovú funkciu [6]. Účinky sú veľmi podobné efektom exogénneho GLP1. Podanie exenatidu pred experimentálnym vyvolaním ischémie u prasacieho modelu viedlo k zmenšeniu veľkosti infarktového ložiska a k prevencii zhoršenia systolicej a diastolicej funkcie [7]. Podobné účinky malo aj podanie liraglutidu [8]. Prvou klinickou štúdiou, ktorá preukázala zmenšenie infarktového ložiska po podaní GLP1 agonistu u ľudí, bola Lonbor-gova štúdia, v ktorej bol pacientom so STEMI infarktom myokardu podávaný intravenózne exenatid [9].

V súčasnosti máme k dispozícii výsledky 2 veľkých randomizovaných štúdií s agonistami GLP1 receptorov s preukázaným kardiovaskulárne protektívny účinkom (LEADER s liraglutidom, SUSTAIN-6 so semaglutidom) [10,11]. V štúdiu EXSCEL (v ktorej bol testovaný efekt exenatidu QW v dávke 2 mg podávanej raz týždenne ako prídavnej liečby k predchádzajúcej antidiabetickej liečbe v porovnaní s placebo) bolo pozorované zníženie primárneho kompozitného výsledku o 9 %, čo bolo na hranici štatistickej významnosti ( $p = 0,06$ ) [12].

Napriek hraničnému efektu liečby na primárny kompozitný výsledok, celková mortalita bola znížená o 14 % ( $p = 0,02$ ). Mechanizmus KV protektivity agonistov GLP1 receptorov nie je známy, ale dáva sa do súvislosti hlavne s ovplyvnením patogenetických mechanizmov aterosklerózy. Aktivácia GLP1 o receptorov v endotelových bunkách, bunkách hladkých svalov cievnej steny, makrofágach a trombocytoch pravdepodobne priaznivo ovplyvňuje priamo proces aterogenézy na rôznych úrovniach [13,14]. Dokázaný bol tiež nefroprotektívny efekt liraglutidu a semaglutidu v oboch štúdiach.

Zistené boli tiež viaceré **neuroprotektívne účinky** GLP1 pri degeneratívnych neurologických ochoreniach ako je Parkinsonova alebo Alzheimerova choroba, aj keď zatiaľ len v animálnych štúdiach. Experimenty na zvieratách ukázali, že GLP1 zvyšuje počet B-buniek, a to znížením apoptózy, ale aj stimuláciou neoproliferácie B-buniek z buniek pankreatických duktov [15].

## Miesto agonistov GLP1 receptorov v liečbe DM2T

V tab. 2 a tab. 3 sú uvedené možné dôvody na uprednostnenie liečby agonistami GLP1 receptorov. Možné nevýhody liečby týmito preparátmi sú zhrnuté v tab. 4.

Podľa Európskej liekovej agentúry (European Medicines Agency – EMA) sú agonisty GLP1 receptorov určené na liečbu dospelých pacientov s DM2T na dosiahnutie glykemickej kontroly v kombinácii s perorálnymi liekmi znížujúcimi glykémiu a/alebo bazálnym inzulínom, keď tieto spolu s diétou a cvičením, neposkytujú adekvátnu glykemicú kontrolu. Ak je metformín kontraindikovaný alebo sú prítomné jeho nežiaduce účinky, možno použiť agonistov GLP1 receptorov aj ako monoterapiu.

Podľa v súčasnosti platných indikačných obmedzení v Slovenskej republike pre agonistov GLP1 receptorov

hradená liečba sa môže indikovať u obéznych pacientov ( $BMI > 30 \text{ kg/m}^2$ , resp.  $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$  pri dulaglutide) s DM2T v kombinácii s metformínom alebo v kombinácii s metformínom a sulfonylmočovinou, ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami perorálnych antidiabetík nevedla k uspokojivej metabolickej kompenzácií ( $\text{HbA}_{1c} > 7\%$  DCCT) [16].

Aktuálne odporúčania v liečbe DM2T sú charakterizované odsklonom od „glukocentrického“ prístupu k liečbe, k prístupu, ktorý preferuje výber farmák podľa klinických charakteristik pacienta a dokázaných benefitov/rizík jednotlivých farmák.

V porovnaní so štúdiou UKPDS, v ktorej išlo o novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu bez kardiovaskulárneho ochorenia (KVO), v štúdiach LEADER, SUSTAIN-6 boli zaradení pacienti s DM2T bud' už s prítomným KVO, alebo s vysokým KV rizikom so súčasne veľmi dobrou antihypertenzívnu, hypolipidemickou a antiagregáčnu liečbou. Presvedčivé výsledky štúdií LEADER, SUSTAIN-6 už viedli k úprave viacerých národných aj medzinárodných odporúčaní na liečbu DM2T. Dochádza k rozšíreniu indikácií liečby liraglutidom ako antidiabetika na prevenciu KV príhod aj progresiu nefropatie. Odporúčané je používanie

**Tab. 2. Možné dôvody na uprednostnenie liečby agonistami GLP1 receptorov.** Upravené podľa [1]

účinnosť	celkové ovplyvnenie glukózovej triády
vplyv na telesnú hmotnosť	zníženie
KV protektivita	spomalenie progresie nefropatie – liraglutid, semaglutid
ochrana funkcie B-buniek	

**Tab. 3. Možné dôvody na uprednostnenie liečby agonistami GLP1 receptorov.** Upravené podľa [2]

bezpečnosť	nízke riziko hypoglykémie
	nízky výskyt závažných nežiaducích účinkov
	krvného tlaku
	lipidov
zníženie	biomarkerov KV rizika
	markerov chronického subklinického zápalu

**Tab. 4. Možné nevýhody liečby agonistami GLP1 receptorov**

gastrointestinálne nežiaduce účinky	
zvýšená incidencia akútnych žlčníkových ochorení	cholelitíaza, akútna cholecystída (štúdie LEADER)
vzostup srdcovej frekvencie	pri dlhodobo pôsobiacich
cena	

agonistov GLP1 receptorov aj vo včasných štádiách DM2T, hneď po metformíne, hlavne u obéznejších pacientov so subklinikickými až klinickými prejavmi aterosklerózy, ale zatiaľ bez prejavov srdcového zlyhávania [13,14].

Najnovší konsenzuálny terapeutický algoritmus Slovenskej diabetologickej spoločnosti (SDS) pre DM2T zdôrazňuje, že u pacientov s prítomným KVO alebo prekonanou KV príhodou, prejavmi srdcového zlyhávania či nefropatiou, by mal byť v liečbe zvažovaný liraglutid alebo empagliflozin (schéma 2 a schéma 3) [17].

Najnovšie štandardy Americkej diabetologickej asociácie (American Diabetes Association – ADA) z roku 2018 uvádzajú, že u pacientov s prekonanou KV príhodou, resp. preukázaným aterosklerotickým KVO sa odporúča použitie liraglutidu, (alebo empagliflozínu), keďže preukázali zníženie KV mortality a celkovej mortality, ak sa použili ako prídavná liečba k bežnej starostlivosti [18]. Z patofiziologického, ale aj z klinického hľadiska sa zdá byť výhodná

aj kombinácia agonistov GLP1 receptorov s inhibítormi SGLT2 (na Slovensku zatiaľ nie je možná) [19,20].

### Fixná kombinácia agonistov GLP1 receptorov s inzulínom v liečbe DM2T

Kombinácia GLP1 agonistov s bazálnym inzulínom má aditívny účinok na zníženie glykemických parametrov (bazálny inzulín ovplyvňuje hlavne glykémie nalačno a GLP1 agonista postprandiálne glykémie), pri nižšej dávke inzulínu, bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Minimalizovaný je tiež vzostup hmotnosti pri tejto kombinácii [21,22]. Európska lieková agentúra (EMA) ako prvú fixnú kombináciu agonistu GLP1 receptorov s bazálnym inzulínom schválila fixnú kombináciu inzulínu degludek s liraglutidom. Na klinickom trhu (zatiaľ nie na Slovensku) je aj fixná kombinácia inzulínu glargín s lixisenatidom. Podľa EMA sú fixné kombinácie inzulínu degludek s liraglutidom, resp. inzulínu glargín s lixise-

**Schéma 2. Klinické kategórie pre výber vhodnej farmakologickej liečby DM2T v zmysle EBM dôkazov (prítomné kardiovaskulárne ochorenia).** Upravené podľa [17]

	farmakum	MET	SU	aPPARy	iDPP4	aGLP1R	iSGLT2	INZ	
prekonaná KV príhoda s cieľom redukcie mortality	vhodnosť použitia		väčšina	rosiglitazón		liraglutid semaglutid exenatidQW	empagliflozin		poznámky preferovaný výber SGLT2: empagliflozin agonisty GLP1R: liraglutid
			glikazid MR	pioglitazón					
srdcové zlyhávanie	farmakum	MET	SU	aPPARy	iDPP-4	aGLP-1R	iSGLT-2	INZ	poznámky preferovaný výber SGLT2: empagliflozin, kanagliflozin
	vhodnosť použitia		väčšina		saxagliptin (alogliptin)		empagliflozin kanagliflozin		
prekonaná CMP	farmakum	MET	SU	aPPARy	iDPP-4	aGLP-1R	iSGLT-2	INZ	poznámky preferovaný výber agonisty GLP1R: semaglutid, liraglutid
	vhodnosť použitia					semaglutid liraglutid			
ochorenie periférnych artérií	farmakum	MET	SU	aPPARy	iDPP-4	aGLP-1R	iSGLT-2	INZ	poznámky preferovaný výber agonisty GLP1R: semaglutid, liraglutid
	vhodnosť použitia					semaglutid liraglutid	kanagliflozin		
áno, však bez dôkazu benefitu alebo rizika		áno, s dôkazom morálito-moralitného benefitu		nie, liečba predstavuje skôr riziko		MET – metformin aGLP1R – agonista GLP1 receptorov iSGLT2 – inhibitor SGLT2 kontraktorného transportu aPPARy – PPARy agonista (glitazón)		iDPP4 – DPP4 inhibitor (gliptin) SU – sulfonylurea INZ – inzulin	

**Schéma 3. Možnosť a benefit použitia antidiabetik podľa eGF (redukcia progresie nefropatie).** Upravené podľa [17]

eGF (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	MET	SU	aPPARy	DPP4i	aGLP1R	SGLT2i	INZ	
> 60					liraglutid semaglutid	empagliflozin kanagliflozin		* Linagliptin bez redukcie dávky. Sitagliptin, vildagliptin, sexagliptin, alogliptin redukcia dávky na 50%.
45–60	max. dávka 2 000 mg/deň			*	liraglutid semaglutid	E, K, D		
30–45	max. dávka 1 000 mg/deň			*	liraglutid semaglutid			** Linagliptin bez redukcie dávky. Vildagliptin, saxagliptin redukcia dávky na 50%. Sitagliptin, alogliptin redukcia dávky na 50%.
15–30		G		**				
< 15			> 4 ml/min pioglitazón	**				D – dapagliflozin E – Empagliflozin – nemá sa začať podávať. Ak sa už podáva neprekračovať dávku 10 mg. K – Kanagliflozin – nemá sa začať podávať. Ak sa už podáva neprekračovať dávku 100 mg G – iba gliquidon
		áno, alebo za určitých okolností		áno, spomaľuje progresiu nefropatie		nie		

natidom určené k liečbe dospelých diabetikov 2. typu s cieľom zlepšiť glykemicú kontrolu v kombinácii s perorálne podávanými liekmi na zníženie hladiny glukózy, keď tieto lieky samotné alebo v kombinácii s bazálnym inzulínom neposkytujú dostatočnú glykemicú kontrolu [17].

## Literatúra

- Meier JJ. Differentiation of GLP-1 receptor agonist. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(12): 728–742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>>.
- Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther* 2013; 30(2): 81–101. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s12325-013-0009-4>>.
- Uličiansky V, Schröner Z, Némethyová Z et al. Personalizovaná medicína v kontexte odporúčania ADA/EASD 2015. *Forum Diab* 2015; 4(2): 102–118.
- Schröner Z, Uličiansky V. Multiorgánové benefity agonistov GLP-1 analógov. *Interná Med* 2015; 15(4): 175–177.
- Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548): 1696–1705. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)>.
- Ban K, Kim KH, Kelbaek H et al. Glucagon-like peptide-1 (9–36) amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin (9–39) yet does not require the known GLP-1 receptor. *Endocrinology* 2010; 151(4): 1520–1531. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/en.2009-1197>>.
- 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 Col Card* 2009; 53(6): 501–510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.033>>.
- 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(4): 975–983. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db08-1193>>.
- Lonborg J, Vejlstrup N, Kelbaek H et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33(12): 1491–1499. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/euroheartj/ehr309>>.
- Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
- Marso SP, Bain SC, Consoli A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
- Holman RR et al. [EXSCEL Study Group]. Effect of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228–1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>>.
- Haluzík M, Schröner Z. Liečba založená na účinku inkretínov a kardiovaskulárne riziko. In: Haluzík M, Schröner Z, Mráz, M et al. *Antidiabetické lieky*. Košice: SchrönerMed; 2017. ISBN: 978-80-8129-073-2.
- Tkáč I. Miesto agonistov GLP-1 receptorov a inhibitorov SGLT2 v modernej liečbe diabetu 2. typu. *Diabetes a obezita* 2017; 17(34): 17–24.
- Gallwitz B. Extra-pancreatic effects of incretin-based therapies. *Endocrine* 2014; 47(2): 360–371. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-014-0223-0>>.
- Schröner Z. GLP1 analógy – vhodná terapeutická volba u obéznych pacientov s DM 2. typu. *Forum Diab* 2016; 5(1): 25–28.
- Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). *Diabetes a obezita* 2018; 18(35): 9–42.
- [American Diabetes Association]. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S73–S85. <https://doi.org/10.2337/dc18-5008>.
- Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. *Endocr Pract* 2017; 23(2): 207–238. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP161682.CS>>.
- DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(10): 1353–1362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12982>>.
- Kapitza CH, Bode B, Ingwersen SH et al. Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *J Clin Pharm* 2015; 55(12): 1369–1377. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcpb.549>>.
- Schröner Z, Uličiansky V. Nová fixná kombinácia inzulinu degludek s GLP-1 analógom liraglutidom – klinické skúsenosti a ich implikácia do klinickej praxe. *Diabetes a obezita* 2015; 15(30): 39–42.
- Fineman MS, Cirincione BB, Maggs D et al. GLP-1 based therapies: differential effects on fasting and postprandial glucose. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(8): 675–688. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01560.x>>.
- Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(12): 728–742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>>.
- Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther* 2013; 30(2): 81–101. Dostupné z DOI: <<http://doi:10.1007/s12325-013-0009-4>>.
- Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132(6): 2131–2157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>>.

**doc. MUDr. Zbyněk Schröner, PhD.**

 [zbynek.schroener@gmail.com](mailto:zbynek.schroener@gmail.com)

SchrönerMED, s.r.o., interná a diabetologická ambulancia  
Košice, Slovenská republika

*Doručeno do redakce 12. 9. 2018*

*Prijato po recenzi 31. 1. 2019*