

Léčba diabetes mellitus 2. typu GLP-1 agonisty

M. Haluzík, M. Urbanová, P. Trachta

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

Souhrn: Zvýšený výskyt diabetes mellitus 2. typu a jeho těsné spojení s obezitou, arteriální hypertenzí, dyslipidemií a dalšími odchylkami, jejichž kombinace je nazývána metabolický syndrom či syndrom inzulinové rezistence, představuje jeden z nejvýznamnějších zdravotních problémů současnosti. Nežádoucím účinkem většiny perorálních antidiabetik i inzulinu je zvýšení hmotnosti a/nebo zvýšený výskyt hypoglykemií, což limituje jejich použití u řady pacientů. GLP-1 agonisté jsou léky stimulující GLP-1 receptor podobně jako endogenní GLP-1. Tyto léky jsou však na rozdíl od endogenního GLP-1 rezistentní k inaktivaci enzymem dipeptidyl peptidázou 4, což umožňuje jejich podávání jednou nebo dvakrát denně. GLP-1 agonisté vedou nejen k významnému zlepšení kompenzace diabetu s minimálním výskytem hypoglykemií, ale také ke snížení hmotnosti, mírnému poklesu krevního tlaku a zlepšení celé řady parametrů kardiovaskulárního rizika. Cílem tohoto článku je popsat současné použití GLP-1 agonistů v léčbě diabetu 2. typu a jeho další perspektivy. Zaměříme se především na 2 léky aktuálně dostupné v České republice – exenatid a liraglutid.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – obezita – GLP-1 agonisté – kardiovaskulární komplikace

Treatment of type 2 diabetes mellitus with GLP-1 antagonists

Summary: Increased prevalence of type 2 diabetes mellitus and its close clustering with obesity, arterial hypertension, dyslipidemia and other pathologies commonly referred to as metabolic or insulin resistance syndrome, represents one of the major health problem worldwide. The side effects of most of oral antidiabetics and insulin include increase in body weight and/or hypoglycemia that may limit its use in some patients. GLP-1 agonists are medications stimulating GLP-1 receptor similarly as endogenous GLP-1. These substances are in contrast to endogenous GLP-1 resistant to inactivation by ubiquitous enzyme dipeptidyl-peptidase 4 which enables its administration once or twice daily. GLP-1 agonists not only significantly improve diabetes compensation with minimal risk of hypoglycemia but also decrease body weight, blood pressure and improve numerous parameters of cardiovascular risk. The aim of this review is to summarize current knowledge with respect to use of GLP-1 agonists in the treatment of type 2 diabetes and its future perspectives. We will focus mostly on the two drugs that are currently available in Czech Republic – exenatide and liraglutide.

Key words: type 2 diabetes mellitus – obesity – GLP-1 agonists – cardiovascular complications

Úvod

Stoupající prevalence obezity a diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu) je typickým jevem prakticky ve všech vyspělých zemích světa včetně České republiky a nově i v některých rozvojových zemích včetně Indie a Číny. Spolu se stoupající prevalencí diabetu roste také počet kardiovaskulárních komplikací u diabetiků [1].

Obecně jsou příčiny vcelku jasné, jejich preventivní ovlivnění je však velmi obtížné. Geneticky je lidský organizmus nastaven k šetření energií, které bylo sice výhodné v dobách nedostatku potravy, dnes je však spíše přítěží. Změna životního stylu s výrazným omezením fyzické aktivity a snadnou dostupností kaloricky bohaté potravy pro všechny obyvatele vyspělých zemí světa vede logicky k postupnému zvyšování hmotnosti. Obezita je pak vý-

razným rizikovým faktorem vzniku inzulinové rezistence a u predisponovaných jedinců posléze i DM 2. typu [2]. Současně se vznikem diabetu se také často rozvíjejí poruchy metabolismu lipidů, arteriální hypertenze, prokoagulační stav a řada dalších odchylek, které společně označujeme jako metabolický syndrom či syndrom inzulinové rezistence [3]. Uvedená kombinace je z dlouhodobého hlediska nebezpečná, a to kvůli výraznému zvýšení rizika kardiovaskulárních onemocnění [4]. Dosavadní léky používané u diabetu 2. typu dokážou jeho kompenzaci u řady pacientů dočasně zlepšit. Velkým problémem však zůstává postupný vzestup hmotnosti a výskyt hypoglykemií při podávání většiny používaných antidiabetik a také progresivní zhoršování funkce β buněk. Kombinace obou faktorů tak

u řady pacientů vede k jejich přestupu na inzulinoterapii, která sice kompenzaci dočasně zlepší, obvykle však směřují k dalšímu zvýšení tělesné hmotnosti. Nové možnosti v léčbě diabetu, především využití tzv. inkretinové léčby, dávají naději, že by se tento neuspokojivý stav mohl změnit.

Patofyziologie DM 2. typu a úloha inkretinových hormonů v tomto procesu

Diabetes mellitus 2. typu je výsledkem kombinace 2 patofyziologických procesů inzulinové rezistence a poruchy inzulinové sekrece [5]. Dnes však poruchu na úrovni pankreatu chápeme podstatně šířeji. Kromě postupného snižování inzulinové sekrece v důsledku zvýšené apoptózy a snížení počtu β buněk dochází u diabetiků 2. typu také k výraznému zvýšení

sekrece glukagonu, který vede k hyperglykemii především stimulací jaterní sekrece glukózy.

Nový přístup v terapii DM 2. typu: léčba založená na inkretinovém principu

Jako inkretiny označujeme 2 hormony produkované v tenkém střevě – glukagonu podobný peptid 1 (GLP-1) a GIP (gastrický inhibiční polypeptid) [6]. U většiny diabetiků 2. typu je přítomna dysfunkce inkretinového systému projevující se nedostatečným vzestupem GLP-1 po požití potravy a sníženou citlivostí β buněk pankreatu na účinky GIP a částečně i GLP-1 [7,8]. Podrobnější studie ukazují, že ne všichni diabetici 2. typu mají hladiny GLP-1 skutečně snížené, podávání GLP-1 agonistů je nicméně u většiny pacientů účinné.

Patofyziologické důsledky dysfunkce inkretinového systému jsou značné, jejich klinická důležitost byla však plně objasněna, a především klinicky využita, až v posledním desetiletí. Vzhledem ke krátkému poločasu GLP-1, který je v řádu minut inaktivován enzymem dipeptidyl peptidázou 4 (DPP-4), není praktické využívat k léčbě DM 2. typu podávání GLP-1. Dva možné léčebné přístupy s využitím inkretinového systému jsou tak založeny jednak na podávání inhibitorů DPP-4, které prodlužují poločas endogenního GLP-1 [9], jednak na podání tzv. GLP-1 agonistů, tedy látek rezistentních k účinku DPP-4, které stimulují GLP-1 receptor [10]. DPP-4 inhibitory – tzv. gliptiny – vedou ke snížení především postprandiální glykemie s minimem nežádoucích účinků včetně zanedbatelného výskytu hypoglykemie. Některé experimentální studie svědčí také pro možnost protektivního vlivu gliptinů na β buňky pankreatu. Klinicky však tyto účinky zatím potvrzeny nebyly. Gliptiny se tak zdají být výhodnou alternativou k derivátům sulfonylurey, především v počátečních stadiích DM 2. typu.

Plné restituce účinků GLP-1 je však možné dosáhnout pouze podáváním

GLP-1 agonistů (látek napodobujících účinky GLP-1). GLP-1 agonisté vedou u diabetiků 2. typu k významnému snížení glykemie a glykovaného hemoglobinu díky zvýšené stimulaci inzulínové sekrece a poklesu hladin glukagonu [11]. Tyto účinky jsou shodné s gliptiny, GLP-1 agonisté jsou však kvantitativně účinnější. Při podávání GLP-1 agonistů však oproti gliptinům dochází také ke snížení příjmu potravy, zpomalení vyprazdňování žaludku, k poklesu tělesné hmotnosti a také k mírnému snížení systolického i diastolického krevního tlaku. Gliptiny mohou vést u některých pacientů také k mírnému snížení tělesné hmotnosti, obecně jsou však z hlediska váhového ovlivnění označovány spíše za neutrální. Kombinace účinků GLP-1 agonistů je v rámci stávajícího portfolia antidiabetických léků včetně inzulínu unikátní. Pokles tělesné hmotnosti odlišuje GLP-1 agonisty od většiny ostatních antidiabetik, která obvykle tělesnou hmotnost spíše zvyšují. Snížení hmotnosti vede, nezávisle na dalších přímých účincích těchto léků, ke zlepšení inzulínové senzitivity, hladin sérových lipidů a umožňuje také mnohdy snížení dávek dalších antidiabetik. Mezi další výhody GLP-1 agonistů patří minimální výskyt hypoglykemií a také komplementarita jejich působení k účinkům dalších perorálních antidiabetik.

GLP-1 agonisté: exenatid a liraglutid

Prvním GLP-1 agonistou dostupným na českém trhu se před necelými 2 lety stal exenatid (Byetta, Eli Lilly), který byl schválen pro diabetiky 2. typu s neuspokojivou kompenzací v kombinaci s metforminem, deriváty sulfonylurey či glitazony [12]. Exenatid je vzhledem ke svému kratšímu poločasu podáván injekčně 2krát denně. Účinky exenatidu byly sledovány v celém řadě klinických studií ať již v monoterapii, nebo v kombinaci s ostatními perorálními antidiabetiky. Při srovnání s placebem vedlo podávání exe-

natidu v dávce 2krát 10 μ g po dobu 24 týdnů k poklesu glykovaného hemoglobinu o 0,9%, spolu se snížením tělesné hmotnosti i krevního tlaku [13]. Při přidání exenatidu pacientům neuspokojivě kompenzovaným při podávání maximální tolerované dávky metforminu došlo k poklesu glykovaného hemoglobinu o 0,78% a snížení hmotnosti o 2,8 kg [13]. Rovněž nasazení exenatidu pacientům neuspokojivě kompenzovaným při léčbě deriváty sulfonylurey nebo glitazony vedlo k poklesu glykovaného hemoglobinu o 0,86, resp. 0,98% a ke snížení tělesné hmotnosti o 1,6, resp. 1,5 kg [14]. Při dlouhodobém podávání exenatidu po dobu 3 let byl zachován pokles glykovaného hemoglobinu o 1% a došlo též k průměrnému poklesu hmotnosti o 5,3 kg. Kromě uvedených vlivů vedl exenatid také ke snížení krevního tlaku, zlepšení jaterních testů, poklesu hladin LDL-cholesterolu a zvýšení HDL-cholesterolu [15]. Velmi zajímavé výsledky přinesly srovnávací studie exenatidu s inzulinem glargin, resp. premixovaným inzulinem aspart [16,17]. Ve všech těchto studiích bylo při léčbě oběma preparáty dosaženo poklesu glykovaného hemoglobinu kolem 1%, exenatid však zároveň snižoval tělesnou hmotnost a jeho podávání bylo provázáno nižším výskytem hypoglykemií. Kromě „klasického“ exenatidu je nyní již k dispozici v pokročilých fázích vývoje jeho retardovaná forma, kterou je možné podávat 1krát týdně. Tento tzv. exenatid LAR vede k významnějšímu zlepšení kompenzace než klasický exenatid, navíc při nižším výskytu nežádoucích účinků [18,19].

Od poloviny roku 2010 je na českém trhu k dispozici další lék ze skupiny GLP-1 agonistů, liraglutid (Victoza, Novo Nordisk). Tento preparát funguje na podobném principu jako exenatid [20]. Odlišuje se však od něj delším poločasem, který umožňuje jeho podávání 1krát denně, a také větší podobností molekuly s endogenním GLP-1.

Rovněž účinnost druhého GLP-1 agonisty, liraglutidu, byla exten-

ziveně sledována v sérii klinických studií LEAD 1–6 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes) v monoterapii i v podobných kombinacích jako exenatid [21,22]. Obecně lze říci, že výsledky byly podobné jako v případě podávání exenatidu. Ve všech studiích vedlo podávání liraglutidu k účinnému snížení glykovaného hemoglobinu, poklesu hmotnosti, mírnému snížení krevního tlaku, zlepšení lipidového profilu a řady dalších parametrů kardiovaskulárního rizika.

V přímé srovnávací studii exenatidu a liraglutidu (studie LEAD-6) byl liraglutid mírně účinnější vzhledem k poklesu glykovaného hemoglobinu (rozdíl 0,3% ve prospěch liraglutidu), tělesné hmotnosti a glykemie nalačno [23]. Pokles postprandiální glykemie byl naopak výraznější při podávání exenatidu. Oba preparáty (exenatid i liraglutid) mají k dispozici i výsledky přímé srovnávací studie se zástupcem DPP-4 inhibitorů sitagliptinem. Podávání obou GLP-1 agonistů mělo významně lepší účinky jak na snížení glykovaného hemoglobinu, tak na pokles tělesné hmotnosti [24,25].

Z klinického hlediska je nutné také zmínit nežádoucí účinky vyskytující se při podávání GLP-1 agonistů. Nejčastější jsou gastrointestinální nežádoucí účinky (nauzea, zvracení, pocit plnosti, průjem) vyskytující se zejména na počátku léčby [22,26]. Tyto nežádoucí účinky se obvykle postupně zmírňují, až zmizí. GLP-1 agonisté s delším poločasem (liraglutid, exenatid LAR) mají výskyt nežádoucích účinků poněkud nižší než GLP-1 agonisté s kratším poločasem.

Další (extrapancreatické) účinky GLP-1 agonistů

GLP-1 receptory se vyskytují v řadě tkání a orgánů, mimo jiné v centrálním nervovém systému, endotelu a myokardu. Není proto překvapující, že podávání GLP-1 je spojeno s řadou dalších účinků nezávislých na ovlivnění sekrece inzulínu a glukagonu [27].

GLP-1, nervový systém a příjem potravy

Předpokládá se, že lokálně produkované GLP-1 ve střevních kapilárách působí na aferentní senzická nervová zakončení z nodózních ganglií. Intraportální podání GLP-1 vede k ovlivnění vagové aktivity, což může představovat další velmi významný mechanismus ovlivnění endokrinní sekrece pankreatu a také gastrointestinální motility, včetně vyprazdňování žaludku a ovlivnění příjmu potravy [28].

Rovněž experimentální centrální podání GLP-1 intracerebrálně vede ke snížení pocitu hladu a příjmu potravy. Zřejmě nejdůležitější pro centrální působení GLP-1 je nucleus arcuatus, jehož zničení v experimentu centrální účinky GLP-1 potlačuje. V současné době se předpokládá, že na centrálním působení GLP-1 se může podílet jak jeho centrální produkce, tak i reflexní působení přes ovlivnění periferních nervů. Nezodpovězenou otázkou zůstává, zda může také periferně produkované GLP-1 přímo působit v centrálním nervovém systému.

Behaviorální a neuroprotektivní účinky GLP-1

GLP-1 receptor je exprimován v řadě oblastí centrálního nervového systému. Experimentální studie prokázaly, že transgenní myši se zvýšenou expresí GLP-1 receptoru v CNS se vyznačují změnami chování včetně zvýšení pohybové aktivity a aktivity při hledání potravy. U těchto zvířat se zlepšily i některé funkční motorické testy, což svědčí pro variantu, že centrální působení GLP-1 může hrát roli v regulaci lokomotorické aktivity.

Ještě zajímavější z hlediska možného terapeutického využití se jeví experimentálně prokázané poznatky, že GLP-1 má v centrálním nervovém systému, podobně jako v pankreatu, proliferativní, neogenní a antiapoptotické účinky na neurony [29,30]. GLP-1 agonisté by mohly mít podle experimentálních výsledků příznivý vliv u neurodegenerativních chorob typu vaskulární

demence, Alzheimerovy nemoci, demence v důsledku prodělaných cévních mozkových příhod a u Parkinsonovy nemoci.

Kardiovaskulární účinky GLP-1

Již delší dobu je známo, že kardiomyocyty obsahují receptory pro glukagon a že tento hormon má v srdci pozitivně inotropní a chronotropní účinky. Přímý důkaz o působení GLP-1 v srdci přinesly studie na myších s knock-outem genu pro GLP-1 receptor. U těchto zvířat dochází již v relativně mladém věku (ve 2 měsících) ke snížení tepové frekvence a zvýšení end-diastolického tlaku. V 5 měsících je u myši postrádající GLP-1 receptor již echokardiograficky detekovatelná hypertrofie levé komory, zhoršení její kontraktility a diastolické funkce [31]. Bylo prokázáno, že GLP-1 zvyšuje vychytávání glukózy kardiomyocyty díky zvýšení lokální produkce oxidu dusnatého a translokaci GLUT-1 receptorů k buněčné membráně. V této studii došlo také ke zvýšení inzulínové senzitivity srdečního svalu.

Ve studiích na psím modelu dilatační kardiomyopatie bylo prokázáno, že infuze GLP-1 vede ke zlepšení funkce levé komory, tepového objemu a snížení end-diastolického plnicího tlaku [32]. Přestože většina studií sledovala vliv akutního podávání GLP-1, existuje i nedávno publikovaná studie Poornimy et al, kde vedlo podávání GLP-1 k významnému zvýšení šance k přežití a k ochraně kardiální funkce u potkaního modelu diabetu 2. typu a arteriální hypertenze.

K dispozici je i několik klinických studií zaměřených na vlivy GLP-1 na srdeční funkci u lidí. V první studii Sokose et al bylo prokázáno, že 5měsíční infuzní podávání GLP-1 vedlo k významnému zlepšení ejekční frakce a kardiovaskulární výkonnosti u pacientů se srdečním selháním [33]. V jiné studii vedlo 72hodinové podávání pacientům s infarktem myokardu a ejekční frakcí nižší než 40% ke zlepšení ejekční frakce levé komory a ke zlepšení skóre pohyb-

livosti stěn levé komory [34]. V jiné randomizované studii provedené u pacientů podstupujících srdeční bypass vedlo podávání GLP-1 agonistů ke snížení množství podávaných inotropně působících léků. Ve stejné studii byla také snížena celková dávka inzulínu u skupiny léčené infuzí GLP-1 [35].

Otevřenou stále zůstává otázka přesného mechanismu, jakým vede podávání GLP-1 ke zlepšení srdeční funkce. V úvahu připadá přímé působení prostřednictvím GLP-1 receptoru, případně nepřímé vlivy přes zlepšení hladin glukózy a inzulínu. Stále však není jasné, zda je toto zlepšení dáno zvýšením vychytávání glukózy v kardiomyocytech a stimulací glykolýzy, nebo jinými signálními kaskádami, které dosud nebyly plně zdokumentovány.

Postavení GLP-1 agonistů v léčbě diabetu a další perspektivy

Jaké je tedy postavení GLP-1 agonistů v léčbě DM 2. typu a jaký pacient by jimi měl být léčen? Z patofyziologického hlediska i podle výsledků studií by se zdálo rozumné podávat GLP-1 agonisty již v časných fázích léčby DM 2. typu. Finanční omezení však bohužel takový přístup zatím neumožňují. Podle stávajících indikačních omezení pro exenatid i liraglutid jsou tyto léky indikovány u neuspokojivě kompenzovaných diabetiků 2. typu na monoterapii, dvojkombinaci či trojkombinaci perorálních antidiabetik. Pro tzv. rozšířenou úhradu s malým doplatkem pro pacienta je nutný body mass index nad 35 kg/m² a neuspokojivá kompenzace (glykovaný hemoglobin > 6%) při léčbě trojkombinací perorálních antidiabetik. Pro běžnou úhradu (která však přináší nutnost vyššího doplatku pro pacienta) je GLP-1 agonisty možné přidávat i do kombinace s jedním či dvěma perorálními antidiabetiky. U běžné úhrady nemusí být splněna podmínka body mass indexu nad 35 kg/m².

Potenciálně zajímavou možností, která však vzhledem k omezeným zku-

šenostem není zatím povolena, je kombinace GLP-1 agonistů s inzulínem. Tato kombinace by mohla být velmi prospěšná z důvodu komplementarity účinků obou přístupů. Podávání GLP-1 agonistů by navíc mohlo potlačit vzestup hmotnosti, ke kterému při podávání inzulínu u diabetiků velmi často dochází. Studie sledující vliv kombinace inzulínu glargin a exenatidu na kompenzaci diabetu byla nedávno publikována Busem [36]. Tato studie potvrdila, ve srovnání s kontrolní skupinou léčenou inzulínem bez exenatidu, signifikantní zlepšení kompenzace, možnost snížení dávky inzulínu a pokles hmotnosti.

Inkretinová léčba diabetu, a především pak podávání GLP-1 agonistů, je nepochybně nejvýznamnější změnou v léčbě DM 2. typu za posledních několik desítek let. GLP-1 agonisté mají kromě významného antidiabetického účinku a snížení tělesné hmotnosti i velký potenciál pro přímý ochranný vliv na β buňky pankreatu a přímé kardioprotektivní účinky, jak ukazují experimentální studie. V současné době probíhá celá řada studií přímo zaměřených na ověření kardioprotektivních účinků inkretinové léčby u diabetiků. Věřme, že inkretinové léky naplní očekávání do nich vkládaná, i pokud jde o snížení kardiovaskulárních komplikací u diabetiků 2. typu. Nepochybně by se pak potenciál těchto léků i naše možnosti úspěšné léčby DM 2. typu dále rozšířily, což by významně zvýšilo možnosti ovlivnění nejen diabetu, ale také obezity a kardiovaskulárních komplikací.

Podporováno MZOVFN2005 a MŠM-0021620814.

Literatura

- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229–234.
- Haffner SM. Insulin resistance, inflammation, and the prediabetic state. *Am J Cardiol* 2003; 92: 18J–26J.

- Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286–288.

- Haffner SM. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61 (Suppl 1): S9–S18.

- Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171–176.

- Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E199–E206.

- Drucker DJ. The role of gut hormones in glucose homeostasis. *J Clin Invest* 2007; 117: 24–32.

- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153–165.

- Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes: preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care* 2007; 30: 1335–1343.

- Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes. *Hormone and metabolic research* 2004; 36: 852–858.

- Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS et al. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risks and benefits. *Diabetes Care* 2010; 33: 428–433.

- Cervera A, Wajsborg E, Sriwijitkamol A et al. Mechanism of action of exenatide to reduce postprandial hyperglycemia in type 2 diabetes. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2008; 294: E846–E852.

- DeFronzo RA, Ratner RE, Han J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control and weight over 30 weeks in metformin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28: 1092–1100.

- Buse JB, Henry RR, Han J et al. Exenatide-113 Clinical Study Group. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2004; 27: 2628–2635.

- Klonoff DC, Buse JB, Nielsen LL et al. Exenatide effects on diabetes, obesity, cardiovascular risk factors and hepatic biomarkers in patients with type 2 diabetes treated for at least 3 years. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 275–286.

- Nauck MA, Duran S, Kim D et al. A comparison of twice-daily exenatide and biphasic insulin aspart in patients with type 2 diabetes who were suboptimally controlled with sulfonylurea and metformin: a non-inferiority study. *Diabetologia* 2007; 50: 259–267.

17. Heine RJ, Van Gaal LF, Johns D et al. GWAA Study Group. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2005; 143: 559–569.
18. Drucker DJ, Buse JB, Taylor K et al. DURATION-1 Study Group. Exenatide once weekly versus twice daily for the treatment of type 2 diabetes: a randomised, open-label, non-inferiority study. *Lancet* 2008; 372: 1240–1250.
19. Diamant M, Van Gaal L, Stranks S et al. Once weekly exenatide compared with insulin glargine titrated to target in patients with type 2 diabetes (DURATION-3): an open-label randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 2234–2243.
20. Drucker DJ, Dritselis A, Kirkpatrick P. Liraglutide. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 267–268.
21. Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. LEAD-4 Study Investigators. Efficacy and safety of the human glucagon-like peptide-1 analog liraglutide in combination with metformin and thiazolidinedione in patients with type 2 diabetes (LEAD-4 Met + TZD). *Diabetes Care* 2009; 32: 1224–1230.
22. Doggrell SA. Is liraglutide or exenatide better in type 2 diabetes? *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10: 2769–2772.
23. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.
24. DeFronzo RA, Okerson T, Viswanathan P et al. Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, crossover study. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 2943–2952.
25. Pratley RE, Nauck M, Bailey T et al. 1860-LIRA-DPP-4 Study Group. Liraglutide versus sitagliptin for patients with type 2 diabetes who did not have adequate glycaemic control with metformin: a 26-week, randomised, parallel-group, open-label trial. *Lancet* 2010; 375: 1447–1456.
26. Madsbad S. Exenatide and liraglutide: different approaches to develop GLP-1 receptor agonists (incretin mimetics) – pre-clinical and clinical results. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23: 463–477.
27. Williams DL. Minireview: finding the sweet spot: peripheral versus central glucagon-like peptide 1 action in feeding and glucose homeostasis. *Endocrinology* 2009; 150: 2997–3001.
28. Field BC, Chaudhri OB, Bloom SR. Bowels control brain: gut hormones and obesity. *Nat Rev Endocrinol* 2010; 6: 444–453.
29. Abbas T, Faivre E, Hölscher C. Impairment of synaptic plasticity and memory formation in GLP-1 receptor KO mice: Interaction between type 2 diabetes and Alzheimer's disease. *Behav Brain Res* 2009; 205: 265–271.
30. Gault VA, Hölscher C. GLP-1 agonists facilitate hippocampal LTP and reverse the impairment of LTP induced by beta-amyloid. *Eur J Pharmacol* 2008; 587: 112–117.
31. Haluzík M, Svačina Š. Incretinová léčba diabetu. Praha: Mladá Fronta 2010.
32. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T et al. Recombinant glucagon-like peptide-1 increases myocardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing-induced dilated cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 110: 955–961.
33. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S et al. Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 2006; 12: 694–699.
34. Nikolaidis LA, Mankad S, Sokos GG et al. Effects of glucagon-like peptide-1 in patients with acute myocardial infarction and left ventricular dysfunction after successful reperfusion. *Circulation* 2004; 109: 962–965.
35. Sokos GG, Bolukoglu H, German J et al. Effect of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) on glycemic control and left ventricular function in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2007; 100: 824–829.
36. Buse JB, Bergenstal RM, Glass LC et al. Use of twice-daily exenatide in Basal insulin-treated patients with type 2 diabetes: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2011; 154: 103–112.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.
www.lf1.cuni.cz
e-mail: mhalu@lf1.cuni.cz

Doručeno do redakce: 28. 2. 2011