

Aktuální možnosti léčby diabetu inkretinovými mimetiky

MUDr. Ľubica Cibičková, Ph.D., doc. MUDr. David Karásek, Ph.D.

3. interní klinika – nefrologie, revmatologie, endokrinologie; Fakultní nemocnice Olomouc

V uvedeném přehledovém článku popisujeme mechanismy účinku působení inkretinů (především GLP-1) a jejich roli v léčbě diabetu mellitu 2. typu. Diskutován je význam využití inkretinového efektu v léčbě diabetu, je popsána patofyziologie účinku inkretinů a principy léčby inkretinovými mimetiky. Následně jsou popsána jednotlivá inkretinová mimetika používaná v současné době v České republice k léčbě diabetu – exenatid, liraglutid, lixisenatid, dulaglutid a semaglutid.

Klíčová slova: inkretiny, GLP-1, inkretinová mimetika.

Current possibilities for treatment of diabetes with incretin mimetics

In the present article we describe mechanism of action of incretins (mainly GLP-1) and their role in diabetes type 2 therapy. We discuss importance of application of incretin effect in diabetes therapy, we describe pathophysiology of incretin effect and principles of therapy by incretin mimetics. Afterwards we cover incretin mimetics which are used in Czech Republic for diabetes treatment – exenatide, liraglutide, lixisenatide, dulaglutide and semaglutide.

Key words: incretins, GLP-1, incretin mimetics.

Úvod

Terapie diabetu mellitu 2. typu (DM2) představuje vzhledem k současnému narůstajícímu počtu diabetiků jednu z výzev moderní medicíny. Při rozvoji DM2 hraje zásadní roli vyčerpání β -buněk pankreatu, které již nestačí produkovat dostatek inzulínu k udržení glukózové homeostázy. Vznik diabetu je však mnohem pravděpodobnější, pokud je selhání β -buněk doprovázeno současně i zvýšenou inzulínovou rezistencí, která je přítomná u obézních pacientů. Hledání možností léčby obezity je tak úzce spjata s hledáním možností léčby DM2. Prozatím nemáme k dispozici lék, který by dokázal komplexně postihnout všechny patologické procesy, které vedou ke vzniku obezity a DM2. Od roku 2006 máme však možnost využít v léčbě DM2 nových léčiv, které využívají účinků inkretinových hormonů. Inkretinový efekt je definován jako zvýšení sekrece inzulínu po orálním podání

glukózy, které nezaznamenáme u intravenózního podání glukózy. Tento inkretinový efekt je zodpovědný za 50–70 % inzulínové odpovědi po perorálním podání glukózy u zdravých jedinců (1). U pacientů s DM2 je typicky koncentrace GLP-1 snižovaná, snížený je také postprandiální vzestup GLP-1 a snižovaná je citlivost β -buněk pankreatu na účinky GLP-1 ve srovnání s jedinci bez diabetu (2). Objev inkretinového efektu se stal základem vývoje nových léčivých přípravků, které dysfunkci inkretinového systému u osob s diabetem částečně upravují.

Patofyziologie účinku inkretinů

Inkretiny jsou inzulínotropní hormony produkované ve střevech (střevními endokrinními L-buňkami), které přes aktivaci příslušných receptorů spouští kaskádu dějů vedoucí ke zvýšení sekrece inzulínu z β -buněk pankreatu, což pomáhá snižovat postprandiální zvýšení glykémie. Dva

hlavní inkretiny, glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a na glukóze závislý inzulínotropní polypeptid (GIP, gastrin inhibitory polypeptide, glukose-dependent insulinotropic polypeptide), mají obdobnou aminokyselinovou identitu, jedná se o látky polypeptidické povahy. Oba hormony zvyšují sekreci inzulínu po jídle, speciálně po jídle s vysokým obsahem glukózy (3). Je nutné připomenout, že uvedené platí pouze pro glukózu podávanou perorálně, po intravenózní aplikaci glukózy se hladiny GLP-1 a GIP nezvyšují. Sekrece inkretinů je tedy ovlivněna jak přímo stimulací entero-endokrinních buněk živinami (a je tedy závislá na typu i množství makronutrientů), a dále rychlostí vyprazdňování žaludku i intestinálního tranzitního času (1). Přestože oba hormony zvyšují sekreci inzulínu, pouze GLP-1 potlačuje také sekreci glukagonu v pankreatických α -buňkách. Na rozdíl od GLP-1 nezvyšuje GIP inzulínovou sekreci u nemocných s DM2 (1).

Biologický poločas těchto hormonů v plazmě je 3–6 minut a degradace probíhá v játrech a ledvinách. GLP-1 je degradován enzymem dipeptidylpeptidázou (DPP-4). DPP-4 jsou v plazmě přítomny na povrchu řady buněk. Jejich inhibitory (gliptiny) používáme jako perorální antidiabetika inkretinového typu v léčbě DM2 (1).

V pankreatických ostrůvcích vykazuje GLP-1 řadu (dnes již dobře známých) účinků – zvyšuje syntézu inzulínu, podporuje sekreci inzulínu, zvyšuje proliferaci B-buněk, snižuje apoptózu β-buněk aj. (3) (přehledně viz tabulka 1). V periférii GLP-1 zvyšuje citlivost na inzulín (především v kosterním svalstvu), potlačuje produkci glukózy v játrech, vykazuje i řadu tzv. „non-glykemických“ účinků (2). Léčba založená na účinku inkretinových hormonů prokázala v četných studiích i klinické praxi příznivý efekt na metabolickou kompenzaci osob s DM2. GLP-1 analoga signifikantně snižují hodnoty glykovaného hemoglobinu, lačné i postprandiální glykemie, snižují hmotnost a mají nízké riziko hypoglykemie.

Mezi nejvýznamnější efekty inkretinů patří jejich ovlivnění kardiovaskulárního rizika, které je pravděpodobně multifaktoriální. Podílí se na něm jak snížení krevního tlaku, tak příznivé ovlivnění dyslipidemie, tělesné hmotnosti i glykemie (4). Dalším nadějným účinkem GLP-1 agonistů se ukazuje jejich potencionální vliv na degenerativní procesy u Alzheimerovy nemoci. Možné ovlivnění průběhu Alzheimerovy nemoci pomocí GLP-1 agonistů je o to významnější, že recentně je DM2 považován za nezávislý rizikový faktor Alzheimerovy nemoci (2). Nově je také poukazováno na renoprotektivní působení některých GLP-1 agonistů – liraglutidu, semaglutidu a dulaglutidu (5).

Opakovaně bylo v souvislosti s inkretinovou léčbou diskutováno potenciální riziko indukce akutního zánětu slinivky břišní. Tyto obavy jsou vyjádřeny také v SPC GLP-1 agonistů, kde se uvádí, že při podezření na akutní pankreatitidu je nutno je vysadit. Pokud je akutní pankreatitida potvrzena, léčba přípravkem nesmí být znovu zahájena. Opatrnosti je třeba u pacientů s pankreatitidou v anamnéze. Nejnovější metaanalýza dat z randomizovaných studií (6), analýza dat z kardiovaskulárních studií (7) a také data z reálné praxe (8) však riziko akutní pankreatitidy, ani rakoviny pankreatu při užívání GLP-1 agonistů nepotvrdily.

Tab. 1. Hlavní účinky GLP-1 na jednotlivé orgány ve vztahu k diabetu a jeho komplikacím (podle 26–29)

Pankreas (β-buňky)	Mozek
↑ syntézy a sekrece inzulínu	↑ pocitu sytosti
↓ proliferace β-buněk	↓ chuti k jídlu
↓ apoptózy β-buněk	↑ neuroprotektce
↓ produkce glukagonu	↑ paměť, schopnost učit se
↑ produkce somatostatinu	
Srdce	Játra
↑ myokardiální kontraktility	↓ produkce glukózy
↓ systolického tlaku (2–3 mmHg)	↑ syntézy glykogenu
↑ tepové frekvence (2–3 tepy/min)	
↑ vychytávání glukózy (na inzulín nezávislé)	
Kosterní svalstvo	Žaludek a střevo
↑ citlivosti k inzulínu	↓ žaludeční evakuace
↑ syntézy glykogenu	↓ střevní motility
Ledviny	Cévní systém
↑ diurézy	Vazodilatace závislá na NO
↑ exkrece sodíku při objemovém a solném přetížení	Redukce TNFα indukované sekrece PAI-1

Tab. 2. Přehled GLP-1 analog používaných pro léčbu DM2 v České republice

Účinná látka	Obchodní název	Dávka	Dávkování
Exenatid	Byetta	5–10 µg	2x denně
Exenatid LAR	Bydureon	2 mg	1x týdně
Liraglutid	Victosa	0,6–1,8 mg	1x denně
Lixisenatid	Lyxumia	10–20 µg	1x denně
Dulaglutid	Trulicity	0,75 nebo 1,5 mg	1x týdně
Semaglutid	Ozempic	0,25–1,0 mg	1x týdně

Principy léčby inkretinovými mimetiky

Agonisté receptoru GLP-1, jež jsou nazýváni také analoga GLP-1, patří do skupiny inkretinových mimetik určených pro léčbu diabetes mellitus 2. typu a řadíme je do skupiny injekčních antidiabetik. Jde o molekuly, které jsou odolné vůči degradaci prostřednictvím enzymu dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) a mají delší biologický poločas ve srovnání s endogenním GLP, který má velmi krátký poločas svého účinku a není vhodný pro léčebné podávání. Způsob úpravy molekuly GLP-1 šel buď cestou vytvoření analoga přírodní molekuly GLP-1 nebo cestou vytvoření molekuly, která by byla agonistou pro receptory GLP-1 (to znamená molekuly, která se váže na membránu těchto receptorů) (1). Přehled inkretinových mimetik používaných v současné době pro léčbu DM2 v České republice je uveden v tabulce 2.

Podle účinku na evakuaci žaludku se inkretinová mimetika mohou dělit na prandiální a non-prandiální. Prandiální inkretinová mimetika (exenatid aplikovaný 2x denně, lixisenatid) vý-

znamně zpomalují evakuaci žaludku, přičemž existuje inverzní vztah mezi rychlostí vyprazdňování žaludku a hodnotou postprandiální glykemie a hladinu glukagonu (9). Naproti tomu non-prandiální inkretinová mimetika (liraglutid, exenatid LAR, dulaglutid) ovlivňují více lačnou glykemii a vyprazdňování žaludku ovlivňují jen mírně (10).

Indikací GLP-1 analog je diabetes mellitus 2. typu a dle současných doporučení České diabetologické společnosti se obvykle přidávají jako léky druhé volby do dvojkombinace – nejčastěji s metforminem, ale mohou být kombinována i s ostatními antidiabetiky s odlišným mechanismem účinku (s glitazony, glifloziny, deriváty sulfonylurey a s inzulínem), pokud není dosaženo uspokojivé kompenzace (11). Podle současných doporučení (EASD i ADA) by mělo být u nemocných s aterosklerotickým kardiovaskulárním onemocněním jako druhá volba po podání metforminu preferováno podání buď gliflozinů anebo GLP-1 analog (30). Obě tyto lékové skupiny totiž prokázaly kromě snížení glykemie také příznivý vliv na kardiovaskulární

systém – snížení velkých kardiovaskulárních příhod (MACE), přičemž glifloziny mají výraznější vliv na snížení hospitalizace pro srdeční selhání a progresi onemocnění ledvin (12).

Inkretinová analoga, která jsou v současnosti využívána v léčbě DM2 v ČR, jsou jednotlivě popsána v následujícím textu.

Exenatid a exenatid LAR

Exenatid byl prvním terapeuticky využívaným inkretinovým analogem, dostupným v ČR od roku 2009 pod názvem *Byetta*. Jedná se o synteticky připravený exendin 4, který je odolný vůči DPP-4. Exendin 4 byl objeven v 90. letech minulého století americkým endokrinologem Johnem Engem ve slinách ještěrky korovce jedovatého. Nevýhodou tohoto analoga GLP-1 je jeho krátký hypoglykemizující účinek (6–8 hodin), který znamená nutnost podávání léku dvakrát denně (13). Vzhledem k této nevýhodě je dnes upřednostňována jeho retardovaná forma – Exenatid LAR. Exenatid LAR (long acting release) je dostupný v ČR od roku 2014 pod názvem *Bydureon*. Jedná se o retardovanou formu exenatidu, který se aplikuje 1x týdně. Klinická studie EXSCEL porovnávající podání exenatidu LAR oproti placebo u pacientů s DM2 s či bez kardiovaskulárního rizika a testovala non-inferioritu pro bezpečnost a superioritu pro účinnost. Exenatid byl non-inferiorní ve srovnání s placebem s ohledem na bezpečnost, ale nebyl superiorní nad placebem s ohledem na účinnost (14). Dávka exenatidu se nemusí redukovat ani při insuficienci jater ani při insuficienci ledvin (při respektování kontraindikace u glomerulární filtrace pod 30 ml/min).

Liraglutid

Liraglutid je analog GLP-1, který vykazuje 97% homologii s lidským GLP-1. Pomalu se vstřebává z podkoží, je rezistentní k účinkům DPP-4, má dlouhý biologický poločas ($T_{1/2} = 13$ h). Účinek přetrvává déle než 24 hodin, a tak se podává jednou denně v subkutánní injekci. Z důvodu zlepšení gastrointestinální snášenlivosti je počáteční dávka 0,6 mg liraglutidu denně a minimálně po jednom týdnu má být dávka navýšena na 1,2 mg, která může být aplikována v kteroukoliv denní dobu bez vazby na příjem jídla. Během 6měsíční léčby vede k úbytkům hmotnosti (cca o 3–5 kg). Je distribuován pod názvem *Victoza* (NovoNordisk) od roku 2014 (15). Výhodou liraglutidu je to, že ovlivňuje nejen

Tab. 3. Kardiovaskulární studie GLP-1 analog používaných v ČR (kromě perorálního semaglutidu)

	EXSCEL	ELIXA	LEADER	SUSTAIN-6	REWIND	PIONEER-6
Molekula	Exenatid	Lixisenatid	Liraglutid	Semaglutid	Dulaglutid	Semaglutid (perorální)
Počet pacientů	7356	6068	9340	3297	9901	3183
MACE	0,91 (0,832–1,004)	1,02 (0,89–1,17)	0,87 (0,78–0,97)	0,74 (0,58–0,95)	0,88 (0,79–0,99)	0,79 (0,57–1,11)
Nefatální IM	0,97 (0,85–1,10)	1,03 (0,87–1,22)	0,88 (0,75–1,03)	0,74 (0,51–1,08)	0,96 (0,79–1,16)	1,18 (0,73–1,90)
Nefatální CMP	0,85 (0,70–1,03)	1,12 (0,79–1,58)	0,89 (0,72–1,11)	0,61 (0,38–0,99)	0,76 (0,61–0,95)	0,74 (0,35–1,57)
KV úmrtí	0,88 (0,76–1,02)	0,98 (0,78–1,22)	0,78 (0,66–0,93)	0,98 (0,65–1,48)	0,91 (0,78–1,06)	0,49 (0,27–0,92)
Celková mortalita	0,86 (0,77–0,97)	0,86 (0,77–0,97)	0,85 (0,74–0,97)	1,05 (0,74–1,50)	0,90 (0,80–1,01)	0,51 (0,31–0,84)
Hospitalizace pro srdeční selhání	0,94 (0,78–1,13)	0,96 (0,75–1,23)	0,87 (0,73–1,05)	1,11 (0,77–1,61)	0,93 (0,77–1,12)	0,86 (0,48–1,55)

Legenda: Číslo uvádějí hazard ratio a v závorce confidence interval. MACE – velké KV příhody (KV úmrtí, nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda). Nejedná se o přímé srovnání. Studie měly rozdílné populace a design.

glykovaný hemoglobin a tělesnou hmotnost, ale také krevní tlak. Ve studii LEADER navíc liraglutid signifikantně snižoval riziko úmrtí z KV (kardiovaskulárních) příčin, nefatálního infarktu myokardu nebo cévní mozkové příhody (MACE), riziko úmrtí z jakýchkoliv příčin a nesignifikantně rovněž riziko hospitalizace pro srdeční selhání (viz tabulka 3) (16). U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s mírnou anebo středně těžkou poruchou funkce jater není doporučena úprava dávky, ale u pacientů s těžkou poruchou funkce jater se jeho podávání nedoporučuje.

Lixisenatid

Lixisenatid je v ČR dostupný pod názvem *Lyxumia* (Sanofi) od roku 2014. Strukturálně je odvozen od exendinu 4, kde ale na rozdíl od exendinu 4 chybí prolin a na G-konec peptidu je navázáno šest lysinů. Účinnost a bezpečnost lixisenatidu v monoterapii, v kombinaci s jedním či dvěma perorálními antidiabetiky i v kombinaci s bazálním inzulínem byla hodnocena v programu klinických studií GetGoal. V rámci tohoto programu prokázal lixisenatid významný účinek na snížení HbA_{1c} primárně prostřednictvím ovlivnění postprandiální glykemie, současně s příznivým efektem na tělesnou hmotnost a nízkým rizikem hypoglykemie (17). Zároveň má lixisenatid potvrzený neutrální KV profil u pacientů s vysokým KV rizikem po nedávno prodělaném akutním koronárním syndromu – studii ELIXA (18). Je k dispozici v předplněných perech, podává se jednou denně, nejprve v dávce 10 µg po dobu 14 dnů, pak 20 µg, aplikuje se 1 hodinu

před jídlem. Preferuje se jídlo, po kterém je největší postprandiální vzestup glykemií.

Dulaglutid

Dulaglutid je dalším GLP-1 analogem, který je v ČR distribuován pod názvem *Trulicity* (Lilly) a je možné jej – na rozdíl od předchozích jmenovaných GLP-1 analog – aplikovat pouze 1x týdně v dávce 1,5 mg. Dulaglutid je tvořen dvěma molekulami analoga GLP-1, které jsou provázány malými peptidy s těžkými řetězci Fc fragmentu lidského imunoglobulinu IgG4, který je modifikován tak, že je snížena afinita k Fc receptoru, cytotoxicita a imunogenicita. Prodloužení účinku je výsledkem zpomalené absorpce z podkožního depa, zpomalené renální clearance a také zpomaleného odbourávání enzymem DPP-4 (19). Dulaglutid byl testován v klinických studiích s názvem AWARD a prokázal superiorní snížení HbA_{1c} oproti metforminu, sitagliptinu, exenatidu 2x denně a inzulínu glargin a v jednom klinickém sledování III. fáze byl non-inferiorní ve snížení HbA_{1c} proti liraglutidu 1,8 mg (19). Kardiovaskulární metaanalýza z dosud proběhlých studií, kde byl použit dulaglutid, ukazuje, že užívání dulaglutidu nezvyšuje riziko KV příhod (19). Také nedávno publikovaná dvojité zaslepená randomizovaná studie (REWIND) zaměřená na vliv dulaglutidu na KV příhody potvrdila jeho bezpečnost u pacientů s i bez KV v anamnéze a zároveň prokázala signifikantní 12% snížení MACE, tedy složeného primárního cíle (KV mortalita, nefatální infarkt myokardu, nefatální CMP), u pacientů léčených dulaglutidem ve srovnání s placebem (viz tabulka 3). Výsledek byl srovnatelný jak u pacientů s před-

chozím KV onemocněním, tak bez KV onemocnění, a efekt léčby přetrval po celou dobu trvání studie (20). Léčba dulaglutidem snižovala také výskyt mikrovaskulárních komplikací (HR = 0,87; 95 % CI 0,79–0,95) charakterizovaných kompozitem renálních cílů – nově vzniklá albuminurie, trvalý pokles glomerulární filtrace o více než 30 procent nebo trvalá náhrada renálních funkcí. Srovnání obou skupin bylo statisticky významné, dulaglutid prokázal renoprotektivní účinky, přičemž efekt byl tažen především oddálením nově vzniklé makroalbuminurie, ostatní parametry nebyly významné nebo na ně studie neměla dostatečnou sílu (5, 20). Jak prokázaly výsledky studie AWARD-7, je dulaglutid bezpečný i u pacientů se středně závažnou anebo závažnou poruchou funkce ledvin bez nutnosti upravovat dávkování (21). U pacientů s poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Dulaglutid se aplikuje předplněným perem, jeho výhodou je skrytá jehla, která je po aplikaci automaticky zatažena. Dulaglutid snižuje glykemie nalačno i postprandiálně a není potřebná titrace dávky.

Semaglutid

Semaglutid je GLP-1 receptorovým agonistou s 94% homologií s lidským GLP-1, jehož dlouhý biologický poločas a vazba na albumin umožňují podávání 1x týdně subkutánní injekcí (22). U nás je distribuován pod názvem *Ozempic* firmou *NovoNordisk*. Studie fáze III prokázaly výborný účinek na zlepšení kompenzace DM2

zároveň s významným poklesem tělesné hmotnosti. Semaglutid ve srovnání s exenatidem dosáhl při podávání 1,0 mg jednou týdně s.c. větších váhových úbytků a také lepší glykemické kontroly u diabetiků 2. typu (23). V této dávce je v ovlivnění kompenzace diabetu i snížení tělesné hmotnosti významně účinnější i než jiná antidiabetika včetně sitagliptinu a inzulinu glargin (22). V prospektivní kardiovaskulární studii SUSTAIN-6 u pacientů s DM2 s anamnézou KV příhody či vysokým KV rizikem vedlo podávání semaglutidu ke snížení výskytu KV příhod. Semaglutid podávaný jednou týdně přinesl ve srovnání s placebem 26% snížení rizika výskytu některé závažné příhody zahrnuté v primárním ukazateli MACE (viz tabulka 3). K tomu, aby se zamezilo jedné takové příhodě, je nutné semaglutidem léčit po dobu dvou let 45 nemocných (NNT = 3) (24). Zároveň prokázal semaglutid i renoprotektivní účinky, avšak došlo k nárůstu komplikací retinopatie (krvácení do sklivce, oslepnutí, nutnost intravitreálního ošetření anebo fotokoagulace) (24). U pacientů s lehkou, středně těžkou či těžkou poruchou funkce ledvin není nutná žádná úprava dávkování. U pacientů s poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávky.

Kromě injekční formy semaglutidu je v pokročilé fázi klinického vývoje i perorální forma semaglutidu s podáváním jednou denně a chystá se zavedení využití semaglutidu nejen v léčbě diabetu, ale také obezity (25).

Závěr

Inkretiny představují důležité regulátory postprandiální glykemie a mají vliv i na změny hmotnosti pacienta. Inkretinová mimetika jsou již běžně využívána v terapii diabetu 2. typu a začínají se uplatňovat i v léčbě obezity (liraglutid, výhledově semaglutid). Racionální je brzké využití inkretinové terapie ve vztahu k počátku diagnózy diabetu s ohledem na mechanismus účinku a protektivní vliv na beta-buňky pankreatu, což by se mohlo podílet na zpomalení progresu onemocnění. Dosavadní data svědčí pro kardiovaskulární bezpečnost inkretinové terapie a novější GLP-1 analogy již mají data na snížení KV příhod (liraglutid ve studii LEADER, semaglutid ve studii SUSTAIN-6 a dulaglutid ve studii REWIND) a na snížení kardiovaskulární i celkové mortality (liraglutid ve studii LEADER a perorální semaglutid ve studii PIONEER-6). Přestože je léčba inkretinovými mimetiky dražší než léčba staršími antidiabetiky, dlouhodobé farmakoeconomické modely poukazují na úsporu nákladů ze zdravotního pojištění na léčbu komplikací a prodloužení očekávané délky života včetně délky života v plné kvalitě při využití této modernější terapie (19). Zejména preparáty s možností použití 1x týdně aktuálně získávají větší a větší obliby (dulaglutid, semaglutid).

Dedikace

*Práce byla podpořena grantem
MZČR - RVO (FNOL, 00098892).*

LITERATURA

1. Perušičová J. Injekční léčba diabetu a novinky v léčbě metforminem / 2014. Praha, Maxdorf 2014.
2. Szabó M. Inkretiny – střevní hormony ovlivňující nejen sekreci inzulinu. *Interní Med.* 2012; 14(4): 143–146.
3. Ahrén B. Gut peptides and type 2 diabetes mellitus treatment. *Curr Diab Rep.* 2003; 3(5): 365–372.
4. Hollist JJ, Deacon CF, Vilsbøll T, Krarup T, Madsbad S. Glucagon-like peptide-1, glucose homeostasis and diabetes. *Trends Mol Med.* 2008; 14(4): 161–168.
5. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, et al. REWIND Investigators. Dulaglutide and renal outcomes in type 2 diabetes: an exploratory analysis of the REWIND randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; 394(10193): 131–138.
6. Monami M, Nreu B, Scatena A, Cresci B, Andreozzi F, Sesti G, Mannucci E. Safety issues with glucagon-like peptide-1 receptor agonists (pancreatitis, pancreatic cancer and cholelithiasis): Data from randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab.* 2017; 19(9): 1233–1241.
7. Liu Y, Tian Q, Yang J, Wang H, Hong T. No pancreatic safety concern following glucagon-like peptide-1 receptor agonist therapies: A pooled analysis of cardiovascular outcome trials. *Diabetes Metab Res Rev.* 2018; 34(8): e3061.
8. Montvida O, Green JB, Atherton J, Paul SK. Treatment with incretins does not increase the risk of pancreatic diseases compared to older anti-hyperglycaemic drugs, when ad-

- ded to metformin: real world evidence in people with Type 2 diabetes. *Diabet Med.* 2019; 36(4): 491–498.
9. Lorenz M, Pfeiffer C, Steinsträsser A, et al. Effects of lixisenatide once daily on gastric emptying in type 2 diabetes – relationship to postprandial glycemia. *Regul Pept* 2013; 185: 1–8.
10. Vidal J. Lixisenatide – A new glucagon-like peptide 1 receptor agonist in the treatment of type 2 diabetes. *Eur Endocrinol* 2013; 2: 76–81.
11. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Doporučení české diabetologické společnosti ČLS JEP 2017. www.diab.cz
12. Zelniker TA, Wiviott SD, Raz I, et al. Comparison of the Effects of Glucagon-Like Peptide Receptor Agonists and Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors for Prevention of Major Adverse Cardiovascular and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes Mellitus. *Circulation.* 2019; 139(17): 2022–2031.
13. Perušičová J. Exenatid. *Remedia Supplementum* 2008; 1: S18–S23.
14. Vítovec J., Špinarová L. Studie Excel – vliv exenatidu na kardiovaskulární bezpečnost. *Interv Akut Kardiol* 2018; 17(3): 185–187.
15. Pelikánová T, Bartoš V a kolektiv. *Praktická diabetologie*, 5. vydání. Praha, Maxdorf 2011.
16. Arturi F, Succurro E, Micelli S, et al. Liraglutide improves cardiac function in patients with type 2 diabetes and chro-

- nic heart failure. *Endocrine.* 2017; 57(3): 464–473.
17. Horowitz, M., Rayner, C. K., Jones, K. L. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther* 2013; 30(2): 81–101.
18. Pfeffer, M.A., Claggett, B., Diaz, R. et al.; ELIXA Investigators. Lixisenatide in patients with type 2 diabetes and acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 2015; 373,23: 2247–2257.
19. Bartáškova D. Dulaglutid: průlom v injekční léčbě u pacientů s diabetem. *Medical Tribune* 2018;3.
20. Gerstein HC, Colhoun HM, Dagenais GR, Diaz R, Lakshmanan M, et al. Dulaglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes (REWIND): a double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet.* 2019; 394(10193): 121–130.
21. Račická E. Současné možnosti léčby diabetes mellitus 2. typu pomocí agonistů GLP-1. *Farmakoter Revue* 2019; 4(1): 74–82.
22. Haluzik M. Semaglutid. *Remedia* 2019; 29: 25–31.
23. Ahmann AJ, Capehorn M, Charpentier G, Dotta F, Henkel E, Lingvay I, Holst AG, Annett MP, Aroda VR. Efficacy and Safety of Once-Weekly Semaglutide Versus Exenatide ER in Subjects With Type 2 Diabetes (SUSTAIN 3): A 56-Week, Open-Label, Randomized Clinical Trial. *Diabetes Care.* 2018; 41(2): 258–266.
24. Marso SP, Bain SC, Consoli A, Eliaschewitz FG, Jódar E, Leiter LA, Lingvay I, Rosenstock J, Seufert J, Warren ML, Woo V, Hansen O, Holst AG, Pettersson J, Vilsbøll T; SUSTAIN-6 Investi-

gators. Semaglutide and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2016; 375(19): 1834–1844.

25. Coulter AA, Rebello CJ, Greenway FL. Centrally Acting Agents for Obesity: Past, Present, and Future. *Drugs*. 2018 Jul; 78(11): 1113–1132.

26. Nauck MA, Meier JJ, Cavender MA, Abd E, Aziz M, Drucker DJ. Cardiovascular Actions and Clinical Outcomes With Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonists and Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitors. *Circulation*. 2017; 136(9): 849–870.

27. Gallwitz B. Preclinical and Clinical Data on Extraglycemic Effects of GLP-1 Receptor Agonists. *Rev Diabet Stud*. 2009; 6(4): 247–259.

28. Gutzwiller JP, Tschopp S, Bock A, Zehnder CE, Huber AR, Kreyenbuehl M, Gutmann H, Drewe J, Henzen C, Goeke B, Beglinger C. Glucagon-like peptide 1 induces natriuresis in healthy subjects and in insulin-resistant obese men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89(6): 3055–3061.

29. Golpon HA, Puechner A, Welte T, Wichert PV, Fedder-

sen CO. Vasorelaxant effect of glucagon-like peptide-(7–36) amide and amylin on the pulmonary circulation of the rat. *Regul Pept*. 2001; 102(2-3): 81–86.

30. Davies MJ, D'Alessio DA, Fradkin J, Kernan WN, Mathieu C, Mingrone G, Rossing P, Tsapas A, Wexler DJ, Buse JB. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetes Care*. 2018 Dec; 41(12): 2669–2701.