

Liečba založená na inkretínovom účinku

V. Uličiansky

Súhrn

Glukagónu podobný peptid 1 (GLP-1), je inkretínový hormón, ktorý stimuluje sekréciu inzulínu, potláča sekréciu glukagónu, spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka a znižuje chuť do jedla a príjem potravy. Inkretínová liečba je realizovaná pomocou agonistov GLP-1 receptorov (GLP-1 RA) alebo inhibítormi dipeptidyl peptidázy-4 (iDPP-4). Dipeptidyl peptidáza-4 je enzým, ktorý inaktivuje endogénny GLP-1. Tieto látky zlepšujú glykemickú kompenzáciu znížením hladín glykémie nalačno, postprandiálnej glykémie a HbA_{1c} s redukciami hmotnosti (GLP-1 RA) alebo bez prírastku na hmotnosti (iDPP-4). Táto liečba je bezpečná s veľmi nízkym rizikom hypoglykémie, má potenciál na priaznivý vplyv na kardiovaskulárny systém a na funkciu B buniek.

Kľúčové slová

diabetes mellitus 2. typu – liečba založená na inkretínovom účinku – agonisty GLP-1 receptorov – inhibítory dipeptidyl peptidázy-4 – kardiovaskulárne účinky inkretínovej liečby

Summary

Treatment based on the incretin effect. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) is an incretin hormone that stimulates insulin secretion and suppresses glucagon secretion, decelerates gastric emptying and reduces appetite and food intake. Incretin therapy is implemented with GLP-1 receptor agonists (GLP-1 RA) or with dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (iDPP-4). Dipeptidyl peptidase-4 is an enzyme which inactivates endogenous GLP-1. These substances improve glycaemic control by reduction of fasting and postprandial glucose levels and HbA_{1c} levels with weight loss (GLP-1 RA) or without weight gain (iDPP-4). This therapy is safe with a very low risk of hypoglycaemia and has a potentially favourable effect on the cardiovascular system and B-cell function.

Keywords

type 2 diabetes mellitus – incretin effect-based therapy – GLP-1 receptor agonists – dipeptidyl peptidase-4 inhibitors – cardiovascular effects of incretin therapy

Liečba založená na inkretínovom účinku je dobrým príkladom toho, ako pokroky v patofyziológii diabetes mellitus vedú k vývoju nových liečiv a k ich následnému uplatneniu v širokej klinickej praxi.

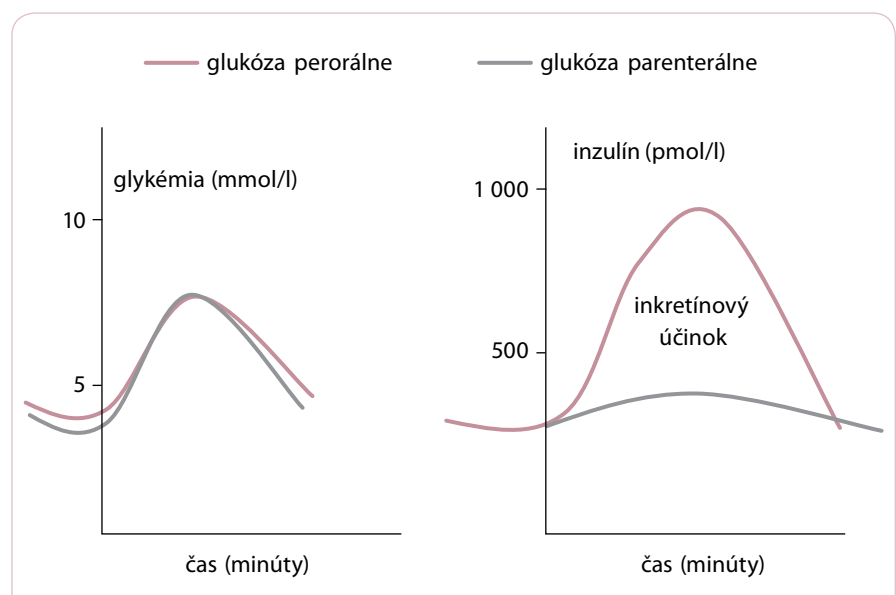
Na základe fyziologických štúdií je dokázané, že po perorálne podanej glukóze je zvýšenie inzulínovej sekrécie oveľa výraznejšie než po podaní glukózy intravenózne. Tento fenomén sa nazýva **inkretínový účinok (efekt)** (obr. 1).

Inkretínový účinok je sprostredkovaný glukoregulačnými hormónmi – inkretínmi, z ktorých najväčší význam majú glukózodependentný inzulínotropný polypeptid (Glucose-dependent Insulinotropic Polypeptide – GIP) a **glukagónu podobný peptid 1 (Glucagon-Like Peptid 1 – GLP-1)**.

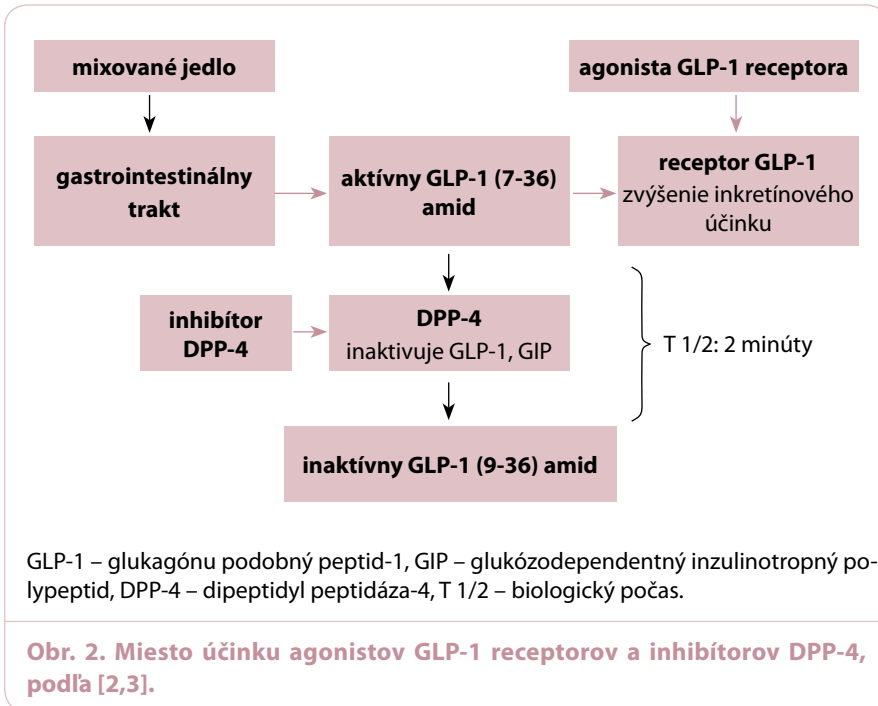
GLP-1 je peptid, ktorý je odštiepený z proglukagónu a je uvoľňovaný

L-bunkami tenkého čreva po príjme zmiešaného jedla, hlavne s obsahom sacharidov alebo tukov. Jeho najdôle-

žitejším fyziologickým účinkom je regulácia postprandiálnej glukózovej homeostázy.



Obr. 1. Inkretínový účinok, upravené podľa [1].



Pôsobenie GLP-1 je sprostredkované pôsobením na GLP-1 receptory, ktoré sú exprimované v rôznych tkanivách, ako sú pankreatické ostrovcy, pľúca, srdce, obličky, žalúdok, mozog, endoteliálne bunky, bunky hladkého svalstva ciev a kardiomyocyty.

Účinok GLP-1 zahŕňa: stimuláciu sekrécie inzulínu glukózo-dependným spôsobom, supresiu glukagónu, zníženie chuti do jedla a príjmu potravy, spomaľovanie vyprázdňovania žalúdka. Podľa experimentálnych štúdií GLP-1 vedie k zvýšeniu masy B buniek stimuláciou rastu a diferenciácie prekursorových buniek na B bunky a inhibíciou apoptózy B buniek [2,3].

Receptory pre GLP-1 sa nachádzajú aj v srdci. U zvierat expozícia GLP-1 znižovala veľkosť myokardiálnej nekrózy pri indukovanom infarkte myokardu. Pri dilatáčnej kardiomyopatii GLP-1 zvyšoval vychytávanie glukózy a zlepšoval funkciu ľavej komory. V experimentálnych štúdiách GLP-1 zlepšoval endoteliálnu dysfunkciu. Niektoré štúdie u ľudí zistili po podaní GLP-1 zlepšenie prežívania myokardiálnych buniek počas ischémie a tiež zlepšenie funkcie ľavej komory u pacientov so srdcovým zlyháváním. Sedemdesiatdva hodinová infúzia GLP-1 po akútnom infarkte

myokardu komplikovanom ťažkou systolickou dysfunkciou a úspešnej angioplastikou zlepšila regionálnu aj celkovú funkciu myokardu [4–6].

Biologický polčas GLP-1 je 1–2 minúty. V organizme sa GLP-1 rýchlo inaktivuje enzýmom dipeptidylpeptidázou 4 (DPP-4). DPP-4 je aminopeptidáza odštiepujúca dipeptidy z N-konca peptidov a proteínov, čím inaktivuje okrem inkretínov aj viacero ďalších peptidov a proteínov.

Intravenózna aplikácia GLP-1 normalizuje hladiny glykémie u väčšiny pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2). GLP-1 podávaný kontinuálnou subkutánnou infúziou znižuje hladiny glykovaného hemoglobínu HbA_{1c} [3].

Inkretíny sú u pacientov s DM2 zodpovedné len za 30 % postprandiálnej inzulínovej odpovede. Plazmatické koncentrácie GLP-1 sa vo všeobecnosti nelíšia u ľudí s normálnou glukózovou toleranciou, poruchou glukózovej tolerancie (PGT) alebo pri DM2. Odpoveď B buniek pankreasu na príjem jedla je však pri PGT a DM2 znížená. Tento fakt bol dokázaný po intravenóznom podaní GLP-1 za kontrolovaných klinických podmienok [7].

Zlepšenie glukózového metabolizmu v dôsledku multifaktoriálneho účinku GLP-1 viedlo k vývoju nových liekov:

a) Agonisty GLP-1 receptorov (GLP-1 RA), ktoré napodobňujú účinok GLP-1 (inkretínové mimetiká) a sú rezistentné na degradáciu DPP-4. GLP-1 RA sa viažu na receptory GLP-1 a spôsobujú ich aktiváciu.

b) Inhibítory dipeptidylpeptidázy-4 (iDPP-4) vedú k zabráneniu enzymatickej degradácie endogénneho GLP-1 pôsobením DPP-4 (obr. 2). Vplyvom iDPP-4 dochádza ku zvýšeniu hladín endogénneho GLP-1 vo fyziologickom rozmedzí. Účinok iDPP-4 je tiež sprostredkovaný cez GLP-1 receptor. Plnohodnotný efekt iDPP-4 je viazaný na prítomnosť dostatočnej sekrécie vlastného GLP-1. Okrem toho iDPP-4 zvyšujú hladiny ďalších peptidov, ktoré môžu mať vazoprotektívny a pravdepodobne aj kardiálny účinok: natriuretický peptid B (BNP), neuro-peptid Y, peptid YY, chemokín SDF 1 α (stromal cell-derived factor 1 α) [8,9].

Porovnanie účinku GLP-1, agonistov GLP-1 receptorov a inhibítorov DPP-4 je v tab. 1.

V klinických štúdiách s GLP-1 RA došlo k poklesu HbA_{1c} o 1–2 % DCCT a k poklesu telesnej hmotnosti (2–5 kg). Pri podávaní iDPP-4 bolo zníženie HbA_{1c} v rozsahu 0,5–1,0 % DCCT, pričom nebol pozorovaný prírastok na hmotnosti [2].

Ad a) Agonisty GLP-1 receptorov

(GLP-1 RA) sa rozdeľujú do dvoch základných skupín [11–16]:

- látky na báze exendínu-4 (exenatid, exenatid s predĺženým uvoľňovaním, lixisenatid),
- látky na báze GLP-1 (liraglutid).

GLP-1 RA sa podávajú subkutánne, stimulujú pankreatickú sekréciu inzulínu v závislosti od glukózy, potláčajú nepriemerane zvýšenú sekréciu glukagónu, spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka a potláčajú chuť do jedla. Vedú k redukcii telesnej hmotnosti. Medzi nežiaduce účinky patrí mierna až stredne závažná nauzea, ktorá postupne ustupuje v prie-

Tab. 1. Účinok glukagónu podobného peptidu-1, agonistov GLP-1 receptorov a inhibítorov DPP-4, upravené podľa [3,17].

Účinok	GLP-1 (glukagónu podobný peptid -1)	Agonisty GLP-1 receptorov (inkretínové mimetiká, analógy GLP-1)	Inhibítory DPP-4 (gliptíny)
koncentrácia GLP-1		farmakologická (> 5 x)	blízka fyziologickej hodnote (približne 2–3krát vyššia)
vplyv na masu B buniek (štúdie na zvieratách)	zvýšenie masu B buniek	výrazný	áno
stimulácia sekrécie inzulínu za prítomnosti glukózy	áno	áno	áno
supresia sekrécie glukagónu	áno	áno	áno
spomalenie vyprázdňovania žalúdka	áno	áno	áno/nie
zníženie chuti do jedla	áno	áno	nie
zníženie hmotnosti	áno	áno	nie
spôsob aplikácie	intravenózne	subkutánne	perorálne
dávkovanie	kontinuálne	exenatid 2× denne s. c. liraglutid 1× denne s. c.	sitagliptín 1× denne p. o. vildagliptín 2× denne p. o.
		exenatid QW s predĺženým uvolňovaním 1× týždenne s. c.	saxagliptín 1× denne p. o.
		lixisenatid 1× denne s. c.	linagliptín 1× denne p. o. alogliptín 1× denne p. o.
dôležité nežiaduce účinky	nauzea	nauzea	0
výskyt hypoglykémie		porovnateľné s placebom	porovnateľné s placebom

behu liečby. Liečba agonistom GLP-1 receptorov má nízky výskyt hypoglykémie a okrem účinku na glykemickú kompenzáciu (zníženie glykémie nalačno a hlavne postprandiálnej glykémie), má potenciálny účinok na masu B buniek pankreasu.

Exenatid je syntetická verzia **exendinu-4**, ktorý bol izolovaný zo slín kôrnatka jedovatého (*Heloderma suspectum*). Exenatid sa skladá z 39 aminokyselín, je z 53 % homológný s natívnym GLP-1, je rezistentný voči štiepeniu enzýmom DPP-4. Biologický polčas exenatidu je 2,4 hod. Zaraďuje sa medzi krátkodobo pôsobiace GLP-1 RA. S exenatidom boli vykonané tri základné registračné štúdie tretej fázy a niekoľko randomizovaných multicentrických štúdií, ktoré používali ako komparátor placebo, orálne antidiabetiká alebo inzulín.

Exenatid s postupným uvoľňovaním (exenatid QW) patrí medzi dlho-

dobu pôsobiace GLP-1 RA. Ide o jediný GLP-1 RA v klinickej praxi, ktorý sa aplikuje jedenkrát týždenne („once weekly“). Exenatid QW bol sledovaný v programe šiestich randomizovaných klinických štúdií DURATION. Ako komparátor bola použitá jednak krátko účinkujúca forma exenatidu, ale aj sitagliptín, pioglitazón, inzulín glargín a liraglutid.

Liraglutid je dlhodobu pôsobiaci GLP-1 RA, ktorý je z 97 % homológný s natívnym GLP-1. Klinický program LEAD podrobne hodnotil účinnosť a bezpečnosť liečby liraglutidom u DM2 v monoterapii a v prídavnej liečbe k rôznym OAD. Komparátorom bolo placebo alebo metformín, glimepirid, roziglitazón, inzulín glargín a exenatid.

Lixisenatid je krátkodobo pôsobiaci GLP-1 RA na báze exendinu-4. Účinnosť a bezpečnosť lixisenatidu v liečbe pacientov s DM2 bola sledovaná v programe štúdií GetGoal. V týchto štúdiách

bol lixisenatid podávaný v monoterapii alebo v kombinácii s metformínom, sulfonylureou alebo s pioglitazónom. V samostatnej štúdií bola hodnotená kombinácia lixisenatidu s bazálnym inzulínom.

Na základe podkladov z klinických štúdií boli schválené Európskou liekovou agentúrou (EMA) indikácie a kombinácie GLP-1 RA s inými antidiabetikami (tab. 2).

Pridanie agonistov GLP-1 receptorov k predchádzajúcej liečbe prichádza do úvahy hlavne u pacientov DM2 a s obezitou, u ktorých je dôležitým liečebným cieľom pokles hmotnosti. Tieto látky sú účinné aj pri vyšších hodnotách HbA_{1c}. Kombinácia metformín + agonista GLP-1 receptorov môže byť alternatívnou kombináciou metformínu so SU derivátom, či tiazolidíndiónom. Kombinácia metformín + agonista GLP-1 receptorov môže byť uprednostnená pred kombi-

Tab. 2. Schválené kombinácie agonistov GLP-1 receptorov podľa Európskej liekovej agentúry (EMA) 2014, upravené podľa [17].

Liek	Kombinácia podľa Súhrnu charakteristických vlastností lieku (SPC)
exenatid +	metformín
	sulfonylurea
	tiazolidíndión
	metformín + sulfonylurea
	metformín + tiazolidíndión
2. krok: + ako podporná liečba exenatid ←	špecifiká kombinácie exenatidu s inzulínom
liraglutid +	1. krok: bazálny inzulín s metformínom alebo bez neho a/alebo pioglitazón u dospelých, ktorí nedosiahli primeranú glykemickú kontrolu týmito liekmi
	metformín
	sulfonylurea
	metformín + sulfonylurea
	metformín + tiazolidíndión
1. krok: liečba liraglutidom + metformín →	špecifiká kombinácie liraglutidu s inzulínom
exenatid QW s predĺženým účinkom („once weekly“) +	2. krok: + doplnková liečba inzulínom detemir
	metformín
	sulfonylurea
	tiazolidíndión
	metformín + sulfonylurea
lixisenatid +	metformín + tiazolidíndión
	orálne antidiabetiká (metformín, sulfonylurea, tiazolidíndión,
	metformín + sulfonylurea)
	bazálny inzulín ± orálne antidiabetiká

náciou metformín + inzulín, ak je obava z príberania na hmotnosti pri liečbe inzulínom.

K najnovším terapeutickým trendom patrí kombinácia agonistov GLP-1 receptorov a bazálneho inzulínu. Medzi preferované indikácie patrí, okrem vplyvu na HbA_{1c} a glykémiu nalačno, hlavne ovplyvnenie postprandiálnej glykémie.

Ad b) Inhibítory dipeptidyl peptidázy 4 (iDPP-4) predstavujú skupinu liekov, medzi ktoré patria sitagliptín, vilagliptín, linagliptín, saxagliptín a alogliptín. Podanie iDPP-4 vedie k zvýšenej odpovedi sekrécie inzulínu na glukózový podnet a k zníženiu hladín glukagónu. V dôsledku týchto faktorov dochádza k zníženiu výkyvov glykémie po perorálnom príjme glukózy alebo jedla a tiež k zníženiu glykémie nalačno. Inhibítory

DPP-4 nevyvolávajú hypoglykémiu a sú hmotnostne neutrálne. Majú nízky výskyt nežiaducich účinkov [2,10,17].

Inhibítory DPP-4 sa líšia v chemickej štruktúre, selektivite in vitro, v spôsobe metabolizmu, v spôsobe eliminácie (renálna a hepatálna), v preklinickej toxicite, v terapeutickej dávke, vo frekvencii podávania a v použití u subpopulácií pacientov (pacienti s porušenou renálnou, či hepatálnou funkciou). Podobnosti iDPP-4 sú v účinnosti na zníženie HbA_{1c}, v znášanlivosti a bezpečnosti [9].

EMA schválila použitie iDPP-4 v monoterapii pre sitagliptín, vildagliptín, linagliptín a saxagliptín.

V dvojkombinácii s metformínom, sulfonylureou alebo tiazolidíndiómom sa môže používať sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín a alogliptín. Linagliptín má schválenú dvojkombináciu len s met-

formínom. V trojkombinácii s metformínom a sulfonylureou je možné podávanie všetkých iDPP-4. Trojkombináciu s metformínom a tiazolidíndiómom má schválenú sitagliptín a alogliptín. Do kombinovanej terapie s inzulínom (s metformínom alebo bez neho) sú v súčasnosti schválené všetky iDPP-4.

Vo fixnej kombinácii liečiv s metformínom sú EMA schválené všetky iDPP-4. Alogliptín má schválenú fixnú kombináciu s pioglitazónom [17].

DÔLEŽITÉ OTÁZKY INKRETÍNOVEJ LIEČBY Kardiovaskulárne účinky

Na základe experimentálnych a klinických štúdií inkretínová liečba má pozitívne účinky na kardiovaskulárne kontinuum v rôznych štádiách, ako je ovplyvnenie kardiovaskulárnych rizi-

kových faktorov a molekulárnych mechanizmov aterosogenézy. V poslednom období sa intenzívne študuje vplyv na ischemickú chorobu srdca a srdcové zlyhávanie [18,19].

GLP-1 RA majú, okrem účinku na glykemickú kompenzáciu a redukciu hmotnosti, aj **potencionálny kardioprotektívny účinok** (zníženie krvného tlaku a v porovnaní s placebom signifikantné zníženie biomarkerov kardiovaskulárneho rizika – triacylglycerolov, inhibítora aktivácie plazminogénu-1, B-typu natrium-uretického peptidu) [18].

Hmotnostne neutrálne sú iDPP-4 (alebo dochádza pri nich k zníženiu hmotnosti), môžu mierne znižovať krvný tlak, znižujú postprandiálnu lipémiu, mierne znižujú hladiny cholesterolu, znižujú markery subklinického zápalu (CRP, IL-6, IL-18), znižujú oxidatívny stres (zníženie hladiny nitrotyrozínu), ovplyvňujú endotelálnu dysfunkciu (zlepšenie vazodilatácie) a znižujú agregáciu trombocytov [19].

Podľa súčasných poznatkov rozhodujúcu úlohu pri patogenéze cievnych zmien má oxidačný stres. Významné miesto pri stimulácii oxidačného stresu majú oscilácie glykémii – ich výchylka a amplitúda (variabilita glykémii). Najväčší potenciál na zníženie glykemickej variability majú lieky účinne znižujúce postprandiálnu hyperglykémiu, hlavne inkretínová liečba [20,21].

Americký úrad pre kontrolu potravín a liečiv (Food and Drug Administration – FDA) a Európska lieková agentúra (European Medicines Agency – EMA) vypracovali odporúčania na určenie kardiovaskulárneho rizika antidiabetických liekov, ktoré sa skúšajú v rámci klinických štúdií. Dôraz sa kladie na výsledky meta-analýz ukončených štúdií v rámci druhej a tretej fázy klinického skúšania a na dlhodobé prospektívne klinické štúdie zamerané na kardiovaskulárnu bezpečnosť.

Podľa výsledkov združených analýz a meta-analýz z klinických štúdií druhej a tretej fázy i-DPP4 nie sú asociované so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom, potenciálne môžu mať pozitívne kardiovaskulárne účinky [19,22–24].

Veľké dlhodobé randomizované klinické štúdie so zameraním sa na kardiovaskulárne príhody prebiehajú s GLP-1 RA. Ide o štúdie EXSCEL, v ktorej je sledovaný exenatid QW, LEADER s liraglutidom a ELIXA s lixisenatidom [25].

Kardiovaskulárna bezpečnosť iDPP4 je sledovaná v týchto randomizovaných kontrolovaných klinických štúdiách: EXAMINE s alogliptínom, SAVOR so saxagliptínom, TECOS so sitagliptínom a CAROLINA s linagliptínom. Zameranie na kardiovaskulárne a renálne ukazovatele má štúdia CARMELINA s linagliptínom [25].

V roku 2013 bola ukončená štúdia EXAMINE s alogliptínom, v ktorej autori sledovali výskyt kardiovaskulárnych príhod a účinnosť alogliptínu v porovnaní so štandardnou liečbou pacientov s DM2 po akútnej koronárnej príhode. Do štúdie bolo zaradených 5 380 pacientov s DM2 s akútnym infarktom myokardu alebo s nestabilnou angínou pectoris vyžadujúcou hospitalizáciu v čase od 15 do 90 dní od kardiovaskulárnej príhody. **V skupine pacientov liečených alogliptínom nebol pozorovaný zvýšený výskyt závažných nežiaducich kardiovaskulárnych príhod v porovnaní s placebom** (RR 0,96 CI: horná hranica 1,16; $p < 0,001$ pre noninferioritu) [26].

Ďalšou ukončenou štúdiou v roku 2013 bola štúdia SAVOR so saxagliptínom. Cieľom tejto štúdie bolo hodnotenie vplyvu saxagliptínu na kardiovaskulárne príhody u diabetikov 2. typu. Do štúdie bolo randomizovaných 16 492 pacientov s kardiovaskulárnym ochorením (vek ≥ 40 rokov) alebo s rizikovými faktormi KV ochorenia (vek ≥ 55 rokov u mužov, ≥ 60 rokov u žien + dyslipidémia, hypertenzia alebo fajčenie). Pacienti dostávali saxagliptín alebo placebo, pričom lekári mali možnosť upraviť anti-hyperglykemickú liečbu. Primárnym cieľom štúdie bol združený ukazovateľ: kardiovaskulárna mortalita, infarkt myokardu alebo ischemická cievná mozgová príhoda. V závere štúdie autori konštatujú, že **liečba saxagliptínom v porovnaní s placebom nezvyšuje a ani neznižuje výskyt ischemických príhod**

(7,3 % vs 7,2 %; RR 1,0; 95 % CI: 0,89–1,12; $p = 0,99$ pre superioritu; $p < 0,001$ pre noninferioritu). V štúdiu bol pozorovaný zvýšený výskyt hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie pri liečbe saxagliptínom v porovnaní s placebom (3,5 % vs 2,8 %; RR 1,27; 95 % CI: 1,07–1,51; $p = 0,007$) [27].

Z pohľadu srdcového zlyhávania pri podrobnejšom hodnotení boli podobné výsledky aj v štúdiu EXAMINE, hoci neboli štatisticky významné. Tieto nálezy si vyžadujú ďalšie analýzy a kontrolované klinické štúdie. Koncom roka 2014 sú očakávané výsledky štúdie TECOS [28], v ktorej je sledovaný účinok pridania sitagliptínu v bežnej diabetologickej starostlivosti na kardiovaskulárne príhody a na klinickú bezpečnosť. Pri hodnotení saxagliptínu v združenej metaanalýze 20 klinických štúdií, liečba saxagliptínom nebola asociovaná so zvýšeným kardiovaskulárnym rizikom [29].

ONKOLOGICKÉ RIZIKO A RIZIKO PANKREATITÍDY

Diabetici majú dvojnásobne až trojnásobne zvýšené riziko akútnej pankreatitídy a dvojnásobne zvýšené riziko rakoviny pankreasu v porovnaní s nediabetikmi.

Liečba GLP-1 RA a iDPP-4 bola preskúmaná posúdením mitogénneho účinku na bunkové kultúry in vitro, dvojročným preklinickým sledovaním výskytu nádorov u experimentálnych zvierat in vivo a krátkodobými klinickými štúdiami u ľudí. **Na základe doteraz získaných výsledkov inkretínová liečba podľa EMA nezvyšuje riziko z onkologického hľadiska.**

Podobný záver bol publikovaný EMA aj ohľadom rizika pankreatitídy (26. 7. 2013).

Definitívne závery si však vyžadujú dlhodobé prospektívne sledovanie [17, 30].

PODÁVANIE INKRETÍNOVEJ LIEČBY PRI OBLIČKOVOM OCHORENÍ

Pri podávaní inkretínovej liečby je dôležité zhodnotiť úroveň obličkových funkcií.

Z GLP-1 RA analógov v druhom štádiu chronického obličkového ochore-

Tab. 3. Podávanie inhibítorov DPP-4 pri rôznych štádiách obličkového poškodenia K/DOQI [31].

Skupina	2. štádium	3. štádium	4. štádium	5. štádium
	obličkové poškodenie s mierne zníženou GF	stredné zníženie GF	závažné zníženie GF	zlyhanie obličiek
	glomerulová filtrácia (GF) /1,73 m ²			
	1,0–1,49 ml/s	0,5–0,99 ml/s	0,25–0,49 ml/s	< 0,25 ml/s resp. dialýza
	60–89 ml/min	30–59 ml/min	15–29 ml/min	< 15 ml/min resp. dialýza
inhibítory dipeptidyl-peptidázy-4				
sitagliptín	áno	áno – zníženie dávky o 50 %	áno – zníženie dávky o 75 %	
vildagliptín	áno	áno – zníženie dávky o 50%		
saxagliptín	áno	áno – zníženie dávky o 50%		nie
linagliptín	áno – bez nutnosti úpravy dávky			
alogliptín	áno	áno – zníženie dávky o 50 %	áno – zníženie dávky o 75 %	

nia (K/DOQI) s glomerulovou filtráciou GF 1,0–1,49 ml/s je možné podávať exenatid, liraglutid, exenatid QW a lixisenatid v bežne odporúčanej dávke. V treťom štádiu pri GF 0,5–0,99 ml/s pri exenatide je nutné zníženie dávky. Pre nedostatok skúsenosti nie je vhodné podávať exenatid QW a liraglutid. S opatrnosťou je možné podávať lixisenatid. Pri závažnom znížení GF a pri zlyhaní obličiek (štvrté a piate štádium K/DOQI) sú GLP-1 RA kontraindikované [31].

Všetky iDPP-4 sa môžu používať v rôznych štádiách chronického obličkového ochorenia, pri liečbe niektorými preparátmi je potrebné zníženie dávky (tab. 3).

ZÁVER

Liečba založená na inkretínovom účinku predstavuje modernú účinnú liečbu v diabetológii, ktorá pri správnej indikácii v kontexte personalizovanej medicíny, medzinárodných a národných algoritmov liečby diabetes mellitus 2. typu môže pozitívnym spôsobom ovplyvniť nielen glykemickú kompenzáciu, ale aj celkový zdravotný stav pacienta [32–34].

V klinickej praxi, okrem vlastnej medicínskej stránky, je nutné sledovať aj dynamiku indikačných obmedzení liekov, ktoré sú publikované na stránke

Ministerstva zdravotníctva Slovenskej republiky [35].

Literatúra

- Nauck M, Homberger E, Siegel EG et al. Incretin effects of increasing glucose loads in man calculated from venous insulin and C-peptide responses. *J Clin Endocrinol Metab* 1986; 63(2): 492–498.
- Drucker DJ, Nauck M. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl-peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548): 1696–1705.
- Nauck MA, Meier JJ. Glucagon-like peptide and its derivatives in the treatment of diabetes. *Regulatory Peptides* 2005; 128(2): 135–148.
- 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; 10: 955–961.
- 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(8): 962–965.
- Bose AK, MOicanu MM, Carr RD et al. Glucagon-like peptide 1 can directly protect the heart against ischemia/reperfusion injury. *Diabetes* 2005; 54(1): 146–151.
- Zander M, Madsbad S, Madse JL et al. Effect of 6-week course of glucagon-like peptide 1 on glycaemic control, insulin sensitivity, and beta-cell function in type 2 diabetes: a parallel-group study. *Lancet* 2002; 359(9309): 824–830.

8. Gerich J. Pathogenesis and management of postprandial hyperglycemia: role of incretin-based therapies. *Int J Gen Med* 2013; 6: 877–895.

9. Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(1): 7–18.

10. Schroner Z, Uličiansky V. Liečba diabetes mellitus 2. typu založená na účinku inkretínov (2. rozšírené vydanie). Nové Zámky: SchronerMED 2011, 111 s.

11. Ridge T, Moretto T, Macconell L et al. Comparison of safety and tolerability with continuous (exenatide once weekly) or intermittent (exenatide twice daily) GLP-1 receptor agonism in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14: 1097–1103.

12. Buse JB, Nauck M, Forst T et al. Exenatide once weekly versus liraglutide once daily in patients with type 2 diabetes (DURATION-6): a randomised, open-label study. *Lancet* 2013; 381(9861): 117–124.

13. Buse JB, Rosenstock J, Sesti G et al. Liraglutide once daily versus exenatide twice a day for type 2 diabetes. A 26 week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374(9683): 39–47.

14. 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.

15. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(12): 728–742.

16. Seino Y, Min KW, Niemoeller E et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the once daily GLP-1 receptor agonist lixisenatide in Asian patients with type 2 diabetes insufficiently

controlled on basal insulin with or without a sulfonylurea (GetGoal-L-Asia). *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(10): 910–917.

17. Informácie z Európskej liekovej agentúry (EMA) a Súhrny charakteristických vlastností liekov (SPC), ktoré boli schválené v rámci Európskej únie. Dostupné zo: <http://www.ema.europa.eu/ema>.

18. Burgmaier M, Heinrich C, Marx N. Cardiovascular effects of GLP-1 and GLP-1 based therapies: implications for the cardiovascular continuum in diabetes? *Diabet Med* 2013; 30(3): 289–299.

19. Scheen AJ. Cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: from risk factors to clinical outcomes. *Postgrad Med* 2013; 125(3): 7–20.

20. Haluzík M. Glykemická variabilita: nový parameter kompenzace diabetu? *Forum Diab* 2012; 1(2–3): 71–76.

21. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB et al. Glucose variability: does it matter? *Endocr Rev* 2010; 31(2): 171–182.

22. Mosenzon O, Raz I. Potential cardiovascular effects of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in patients with type 2 diabetes: current evidence and ongoing trials. *Eur Heart J Suppl* 2012; 14 (Suppl B): B22–B29.

23. Monami M, Iacomelli I, Marchionni N et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Nutr Metab Cardiovas Dis* 2010; 20(4): 224–235.

24. Monami M, Ahrén B, Dicembrini I et al. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors and cardiovascular risk: a metaanalysis of randomized clinical trials. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(2): 112–120.

25. Prebiehajúce klinické štúdie. Dostupné zo: <http://www.clinicaltrials.gov>.

26. White WB, Cannon CHP, Heller SR et al. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335.

27. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326.

28. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013; 0:1–7.e7.

29. Iqbal N, Parker A, Frederich R et al. Assessment of cardiovascular safety of saxagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: pooled analysis of 20 clinical trials. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 33

30. Galajda P. Diabetes mellitus a nádory. In: Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P, Mokáň M. Diabetes mellitus v zrelom veku. Martin: Quick Print 2013: 149–169.

31. Okša A, Pontúch P, Spustová V et al. Diabetická nefropatia – diagnostika, prevencia a liečba. Odporúčané postupy Slovenskej nefrologickej spoločnosti a Slovenskej diabetologickej spoločnosti. *Diabetes a obezita* 2012; 1(24): 99.

32. Uličiansky V, Schroner Z, Galajda P et al. Algoritmus liečby diabetes mellitus 2. typu v klinickej praxi. *Diabetes a obezita* 2011; 11(22): 9–32.

33. 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.

34. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. American Association of Clinical Endocrinologists' Comprehensive Diabetes Management Algorithm 2013. Consensus statement. *Endocr Pract* 2013; 19(3): 536–557.

35. Ministerstvo zdravotníctva. Indikačné obmedzenia. Dostupné zo: www.health.gov.

MUDr. Vladimír Uličiansky

Via medica, s.r.o. Košice
vladouli@centrum.sk