

Vliv 6měsíčního podávání exenatidu na kompenzaci diabetes mellitus 2. typu, antropometrické a biochemické parametry

T. Roubíček¹, M. Mráz¹, M. Bártlová¹, P. Kaválková¹, D. Haluzíková^{1,2}, P. Trachta¹, J. Housová¹, M. Matoulek¹, Š. Svačina¹, M. Haluzík¹

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

² Ústav tělovýchovného lékařství 1. lékařské fakulty UK a VFN Praha, přednosta doc. MUDr. Zdeněk Vilík, CSc.

Souhrn: Úvod: Exenatid, syntetický analog GLP-1, je nové antidiabetikum ze skupiny inkretinových mimetik, které je postupně zaváděno do klinické praxe. V naší studii jsme sledovali vliv 6měsíčního podávání exenatidu na kompenzaci diabetu, antropometrické a biochemické ukazatele u neuspokojivě kompenzovaných pacientů s diabetes mellitus (DM) 2. typu a obezitou. Metodika: Do studie bylo zařazeno 18 pacientů s neuspokojivou kompenzací DM 2. typu (průměrný HbA_{1c} $8,5 \pm 0,3\%$) dosud léčených dietou a perorálními antidiabetiky (4 z pacientů byli v minulosti léčeni i inzulinem). Exenatid byl podáván v subkutánní injekci 2krát denně po dobu 6 měsíců. Kontroly byly provedeny po 1 měsíci, kdy byla zvýšena dávka exenatidu z $5 \mu g$ 2krát denně na $10 \mu g$ 2krát denně, po 3 a 6 měsících. Byla sledována kompenzace diabetes mellitus, biochemické ukazatele a vliv na tělesnou hmotnost a další antropometrické parametry a nežádoucí účinky léčby. Výsledky: Podávání exenatidu po dobu 6 měsíců vedlo k signifikantnímu poklesu tělesné hmotnosti (začátek studie vs 6měsíční podávání $107,3 \pm 4,4$ kg vs $103,7 \pm 4,6$ kg, $p = 0,02$), BMI ($36,7 \pm 1,2$ kg/m² vs $35,3 \pm 1,3$ kg/m², $p = 0,01$) a HbA_{1c} ($8,5 \pm 0,3\%$ vs $7,4 \pm 0,4\%$, $p = 0,04$) a vzestupu HDL-cholesterolu ($0,92 \pm 0,1$ mmol/l vs $0,98 \pm 0,1$ mmol/l, $p = 0,02$). Glykemie nalačno vykazovala na konci studie trend k nižším hodnotám, který ale nedosáhl statistické významnosti ($n = 18$, $11,7 \pm 0,8$ vs $11,2 \pm 0,7$ mmol/l, $p = 0,49$). Plocha pod křivkou glykemie při podání standardizované snídaně u podskupiny 8 pacientů byla po 6měsíčním podávání exenatidu nižší ve srovnání s bazálními hodnotami ($2\,908 \pm 148$ vs $2\,093 \pm 194$, $p = 0,03$). Hodnoty celkového a LDL-cholesterolu a triglyceridů se signifikantně nezměnily. Mezi hlavní nežádoucí účinky při podávání exenatidu patřilo přechodné nechutenství a nauzea (38,5%), dyspepsie a funkční gastrointestinální potíže (38,5%) a různé neuropsychické příznaky (nervozita, nespavost – 30,8%). Většina z těchto nežádoucích účinků se zmírnila a/nebo pominula při delším podávání exenatidu, žádný z nich nevedl k přerušení podávání. Epizody hypoglykemie se vyskytly u 3 pacientů současně léčených deriváty sulfonylurey, těžká hypoglykemie se v průběhu studie nevyskytla. Závěr: Podávání exenatidu obézním neuspokojivě kompenzovaným pacientům s diabetes mellitus 2. typu vedlo k významnému poklesu tělesné hmotnosti, zlepšení kompenzace diabetu a vzestupu HDL-cholesterolu.

Klíčová slova: exenatid – GLP-1 – diabetes mellitus 2. typu – hmotnost – obezita

The influence of 6-months treatment with exenatide on type 2 diabetes mellitus compensation, anthropometric and biochemical parameters

Summary: Objectives: Exenatide, a synthetic GLP-1 analogue, is a new antidiabetic agent from the group of incretine mimetics coming into the daily clinical practice. In our study we evaluated the effect of 6-months treatment with exenatide on diabetes compensation, anthropometric and biochemical parameters in the patients with poorly controlled type 2 diabetes mellitus and obesity. Method: We included 18 patients with poorly controlled diabetes (mean HbA_{1c} $8.5 \pm 0.3\%$) treated with diet and peroral antidiabetic agents (4 patients were treated with insulin in the past). Exenatide was administered via subcutaneous injection twice daily for 6 months. Patients were examined after 1 month, when the dose of exenatide was increased from $5 \mu g$ twice daily to $10 \mu g$ twice daily and after 3 and 6 months. We evaluated the diabetes compensation, biochemical parameters, body weight changes and side effects of exenatide. Results: 6-months exenatide treatment significant decreased body weight (baseline vs 6 month treatment 107.3 ± 4.4 kg vs 103.7 ± 4.6 kg, $p = 0.02$), BMI (36.7 ± 1.2 kg/m² vs 35.3 ± 1.3 kg/m², $p = 0.01$) and HbA_{1c} ($8.5 \pm 0.3\%$ vs $7.4 \pm 0.4\%$, $p = 0.04$) and increased HDL-cholesterol (0.92 ± 0.1 mmol/l vs 0.98 ± 0.1 mmol/l, $p = 0.02$). Fasting glycemia tended to decline at the end of the study, but the difference did not reach the statistical significance. The area under the curve of glycemia levels after the standardized breakfast in the subgroup of 8 patients after the 6-months exenatide treatment was significantly lower when compared to baseline values ($2,908 \pm 148$ vs $2,093 \pm 194$, $p = 0.03$). Concentrations of total and LDL-cholesterol and triglycerides did not change significantly. The most frequent side effects of exenatide treatments were transient anorexia and nausea (38.5%), dyspepsia and functional gastrointestinal discomfort (38.5%) and various neuropsychical symptoms (nervosity and insomnia – 30.8%). Most of the side effects disappeared during the treatment, none of these side effects was a reason for discontinuation of a treatment. 3 minor hypoglycemic episodes occurred in patients simultaneously treated with derivatives of sulfonylurea, but no serious hypoglycemia occurred during the entire study. Conclusion: Exenatide treatment in obese patients with poor diabetes control was accompanied by statistically significant decrease of body weight, improvement of diabetes control and increase in HDL-cholesterol.

Key words: exenatide – GLP-1 – type 2 diabetes mellitus – body weight – obesity

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM 2. typu) je onemocnění, které v posledních le-

tech až epidemicky postihuje stále větší počet obyvatel celé planety [1]. Léčba pacientů s DM 2. typu je přitom ná-

ročná a z dlouhodobého hlediska při progresivním charakteru onemocnění ne vždy úspěšná. Velmi významný je

Tab. 1. Klinická charakteristika souboru.

počet pacientů (n)		18
průměrný věk (roky)		58,1 ± 5,2
průměrná délka trvání DM 2. typu (roky)		14,3 ± 5,3
arteriální hypertenze na terapii		18
dyslipidemie na terapii		18
vstupní parametry	HbA _{1c} (% IFCC)	8,5 ± 0,3
	BMI (kg/m ²)	36,7 ± 1,2
obezita	1. stupně	4
	2. stupně	9
	3. stupně	5
terapie DM 2. typu	metformin	18
	průměrná dávka/den (mg)	2 225 ± 105
	sulfonylurea – glimepirid	11
	průměrná dávka/den (mg)	2,4 ± 0,4
	glitazony v minulosti	3
	inzulin v minulosti	4

také fakt, že přítomnost DM 2. typu výrazně zvyšuje riziko kardiovaskulárních komplikací, které jsou nejčastější příčinou úmrtí diabetiků 2. typu [2,3]. DM 2. typu je z hlediska etiopatogeneze velmi komplexní poruchou zahrnující obvykle kombinaci inzulínové rezistence a kvalitativní a později i kvantitativní poruchy inzulínové sekrece [4–6]. Prakticky žádný z dosud používaných léčebných přístupů není schopen komplexně postihnout všechny patofyziologické změny, které jsou u DM 2. typu přítomny. V poslední době je k dispozici na trhu nová skupina léků, která významně rozšiřuje arzenál stávajících antidiabetik. Účinek těchto léků je zprostředkován ovlivněním tvorby a účinků tzv. inkretinů.

Jako inkretiny jsou označovány gastrointestinální hormony potenciující postprandiální sekreci inzulínu z β -buněk pankreatu. Inkretinový efekt byl poprvé popsán v 60. letech 20. století, kdy se prokázalo, že perorálně podaná glukóza vyvolává výraznější stimulaci sekrece inzulínu než stejná dávka glukózy podaná intravenózně [7]. Inkretinový efekt je odpovídající za 60–70 % celkové sekrece inzulínu po příjmu stravy [8,9]. Jako hlavní působky s inkretinovým efektem byly identifikovány 2 hormony původem z tenkého střeva – glukagonu podobný

peptid 1 (glukagon-like peptid 1 – GLP-1) a glukózo-dependentní inzulínotropní polypeptid (GIP). Cirkulující hladiny obou inkretinů jsou bazální velmi nízké a výrazně se zvyšují teprve po požití stravy. Následně jsou však velmi rychle degradovány enzymem dipeptidyl-peptidázou 4 (DPP-4).

U pacientů s DM 2. typu je inkretinový efekt výrazně snížen [10]. Hladiny GIP jsou u pacientů s DM 2. typu normální nebo lehce zvýšené, ale jeho účinek je nedostatečný [11]. U diabetiků 2. typu se tedy předpokládá přítomnost rezistence na účinky GIP. Naproti tomu postprandiální hladiny GLP-1 jsou u pacientů s DM 2. typu snížené, ale jeho účinek je zachován. Proto se léčebné strategie zaměřují především na ovlivnění hladin GLP-1 [12]. V současnosti existují 2 přístupy k využití potenciálu GLP-1 v léčbě DM 2. typu: exogenní podávání agonistů GLP-1 odolných vůči účinku DPP-4 nebo prodloužení účinku endogenního GLP-1 inhibicí účinků enzymu DPP-4. Do první skupiny se řadí GLP-1 analogy a agonisté GLP-1 receptoru, druhou tvoří inhibitory DPP-4, souhrnně označované jako gliptiny.

Exenatid je nový lék, který se objevil na českém trhu teprve nedávno. Jedná se o inkretinové mimetikum, které se

váže na receptor pro GLP-1 [9,11]. Exenatid má mnoho podobných účinků jako endogenní GLP-1, především pak účinek na snížení plazmatických hladin glukózy [13]. Exenatid zvyšuje glukózo-dependentní sekreci inzulínu β -buněk pankreatu, snižuje postprandiální vzestupy glukagonu zprostředkované α -buněk pankreatu a zpomaluje evakuaci potravy ze žaludku, což snižuje postprandiální vzestupy glykémie [13]. Potlačuje také pocit hladu a příjem potravy zpomalením evakuace žaludku a ovlivněním mozkových center zapojených do regulace příjmu potravy. Tyto účinky pak vedou nejen k poklesu glykémie nalačno a postprandiální glykémie, ale také k poklesu tělesné hmotnosti [14–16]. Tento účinek je velmi důležitý, protože téměř všechna antidiabetika kromě metforminu (inzulin, inzulínová analogy, většina derivátů sulfonylurey, glinidy, thiazolidindiony) vedou k nárůstu tělesné hmotnosti.

Cílem tohoto sdělení je popsat první vlastní zkušenosti s podáváním exenatidu u pacientů s diabetes mellitus 2. typu se zaměřením na praktické aspekty, tedy očekávané klinické účinky i nejčastější nežádoucí účinky a možnosti jejich prevence.

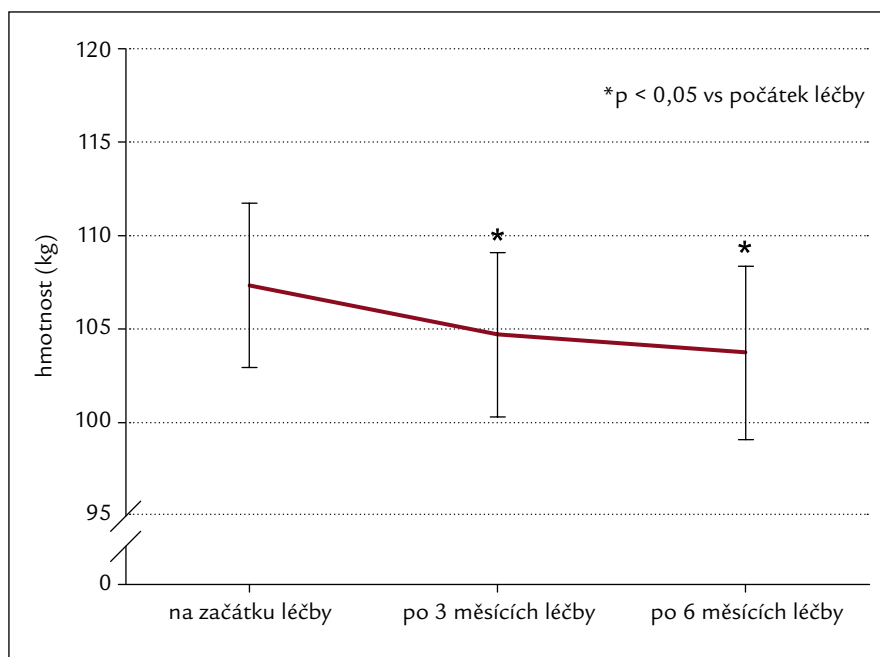
Metodika

V naší pilotní studii jsme prospektivně zkoumali vliv 6měsíčního podávání exenatidu na kompenzaci diabetu, antropometrické a biochemické charakteristiky u neuspokojivě kompenzovaných pacientů s DM 2. typu a obezitou. Do studie bylo zařazeno 18 pacientů s DM 2. typu s neuspokojivou kompenzací s HbA_{1c} > 6,0 % (IFCC). Jednalo se o pacienty, kterým byla postupně nabídnuta léčba exenatidem v období od 1. 1. 2008 do 30. 6. 2008. Klinická charakteristika souboru je uvedena v tab. 1. Všichni pacienti splňovali kritéria metabolického syndromu. Pacienti byli v době zařazení do studie léčeni pouze dietou a perorálními antidiabetiky, a to buď metforminem v monoterapii, nebo

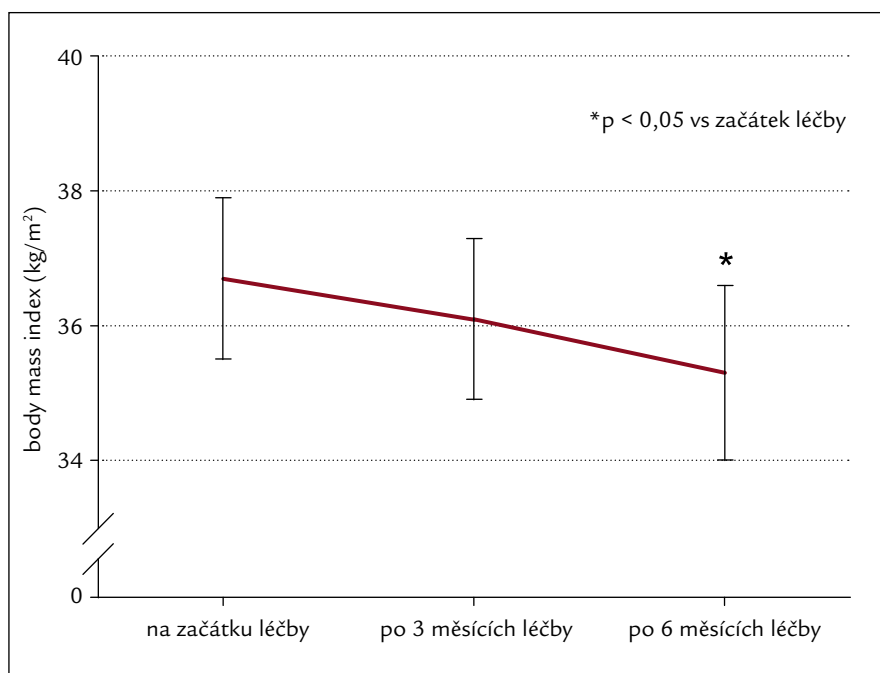
kombinací metforminu a sulfonylurey (glimepirid). V případě, že pacienti byli před zařazením do studie léčeni inzulinem nebo glitazony, byla léčba inzulinem ukončena minimálně týden před zahájením podávání exenatidu a léčba glitazony minimálně 6 měsíců před zahájením podávání exenatidu. Vstupní kritéria zařazení do studie byla neuspokojivá kompenzace DM 2. typu ($HbA_{1c} > 6,0\%$) při terapii dietou a perorálními antidiabetiky (PAD) a obezita. Mezi vylučovací kritéria patřila dlouhodobá léčba inzulinem (více než 3 roky), těžká jaterní nebo renální insuficience, viscerální neuropatie s gastrointestinálními obtížemi, floridní onemocnění gastrointestinálního traktu (vředová choroba žaludku, gastroezofageální reflux), akutní nebo chronická pankreatitida v anamnéze a léčba glitazony.

Exenatid (Byetta®) byl podáván 2krát denně před snídaní a před večeří po dobu 6 měsíců, s použitím aplikačního pera dodávaného výrobcem (Eli Lilly, ČR). Při zahájení studie byla provedena vstupní edukace o způsobu aplikace exenatidu a možných nežádoucích účincích týkajících se především trávicího traktu (pocit nadmutí břicha, plynatost, řidší stolice) v prvních několika týdnech podávání. Kontrolní návštěvy v ordinaci byly provedeny po 1 měsíci, kdy byla zvýšena dávka z 5 μ g 2krát denně na 10 μ g 2krát denně, po 3 a 6 měsících. Byly sledovány biochemické a antropometrické ukazatele, především parametry kompenzace diabetu a sérové hladiny lipidů. U vybrané podskupiny pacientů ($n = 8$) byl před nasazením a po 6 měsících léčby proveden test se standardizovanou snídaní s měřením lačné a postprandiální glykemie v čase 0 (před požitím snídaně) a 15, 30, 60, 120 a 180 min po požití snídaně.

Statistická analýza byla provedena pomocí programu Sigma-stat (Jandel scientific, USA). Výsledky jsou vyjádřeny jako průměr $\pm$ střední chyba průměru (SEM). Výsledek byl považován za statisticky významný při $p < 0,05$.



Graf 1. Hmotnost pacientů (kg) před léčbou, po 3 a 6 měsících léčby exenatidem. Výsledky jsou uvedeny jako průměr $\pm$ SEM. * $p < 0,05$

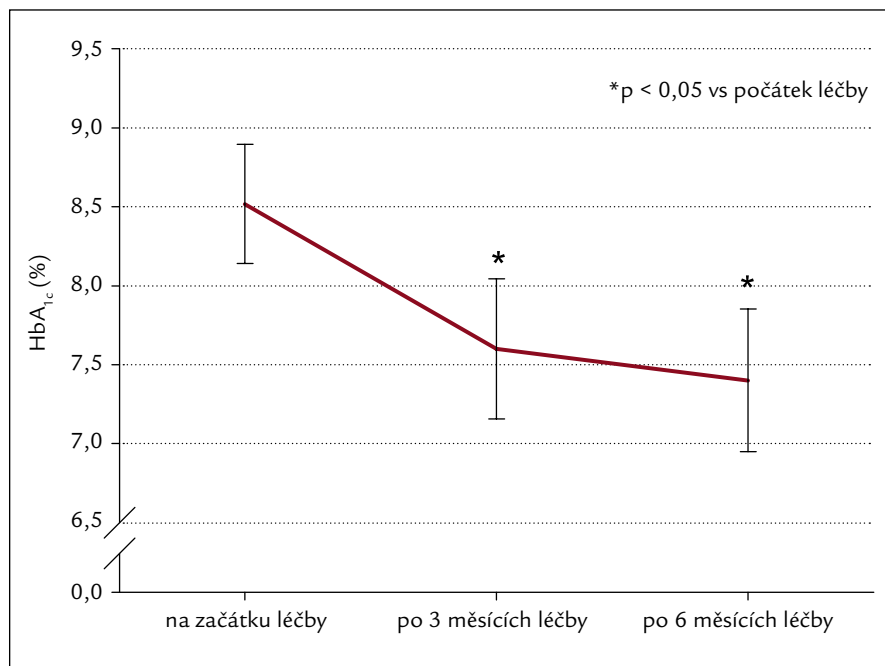


Graf 2. BMI pacientů (kg/m²) před léčbou, po 3 a 6 měsících léčby exenatidem. Výsledky jsou uvedeny jako průměr $\pm$ SEM. * $p < 0,05$

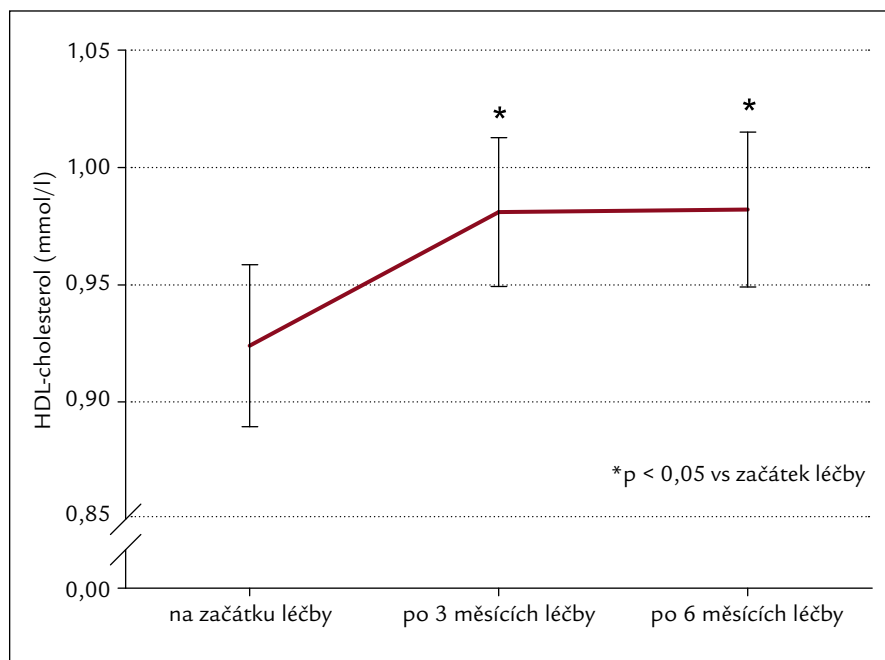
Výsledky

Podávání exenatidu po dobu 6 měsíců vedlo ke statisticky signifikantnímu poklesu tělesné hmotnosti (začátek studie vs 6měsíční podávání 107,3 $\pm$ 4,4 kg vs 103,7 $\pm$ 4,6 kg, $p = 0,02$) (graf 1), BMI (36,7 $\pm$ 1,2 kg/m² vs 35,3 $\pm$ 1,3 kg/m², $p = 0,01$) (graf 2) a HbA_{1c} (8,5 $\pm$ 0,3 % vs 7,4 $\pm$ 0,4 %, $p = 0,04$) (graf 3) a vzestupu HDL-cholesterolu (0,92 $\pm$ 0,1 mmol/l vs

0,98 $\pm$ 0,1 mmol/l, $p = 0,02$) (graf 4). Glykemie nalačno vykazovala na konci studie trend k nižším hodnotám, který ale nedosáhl statistické významnosti (11,7 $\pm$ 0,8 vs 11,2 $\pm$ 0,7 mmol/l, $p = 0,49$). Plocha pod křivkou glykemie při podání standardizované snídaně byla po 6měsíčním podávání exenatidu nižší ve srovnání s bazálními hodnotami (2 908 $\pm$ 148 vs 2 093 $\pm$ 194,



Graf 3. Hodnoty glykovaného hemoglobinu (% IFCC) před léčbou, po 3 a 6 měsících léčby exenatidem. Výsledky jsou uvedeny jako průměr ± SEM. *p < 0,05



Graf 4. Hodnoty HDL-cholesterolu (mmol/l) před léčbou, po 3 a 6 měsících léčby exenatidem. Výsledky jsou uvedeny jako průměr ± SEM. *p < 0,05

p = 0,03; graf 5). Hodnoty celkového a LDL-cholesterolu a triglyceridů se statisticky významně nezměnily. Porovnání biochemických a antropometrických údajů před léčbou a po 6měsíční léčbě exenatidem je také uvedeno v tab. 2. Mezi hlavní nežádoucí účinky při podávání exenatidu patřilo přechodné nechutenství a nauzea (38,5%), dyspepsie a funkční gastrointestinální potíže

(38,5%) a různé neuropsychické příznaky (nervozita, nespavost – 30,8%). Většina těchto nežádoucích účinků se zmírnila a/nebo pominula při delším podávání exenatidu, žádný z nich nevedl k přerušení podávání exenatidu. Epizody hypoglykemie se vyskytly u 3 pacientů současně léčených deriváty sulfonyley, těžká hypoglykemie se v průběhu studie nevyskytla. U pa-

cientů s výskytem hypoglykemie byla snížena dávka glimepiridu, což vedlo k poklesu průměrné denní dávky glimepiridu z $2,4 \pm 0,4$ mg na $1,9 \pm 0,3$ mg. Průměrná denní dávka metforminu ($2\,225 \pm 105$ mg) se v průběhu studie nezměnila.

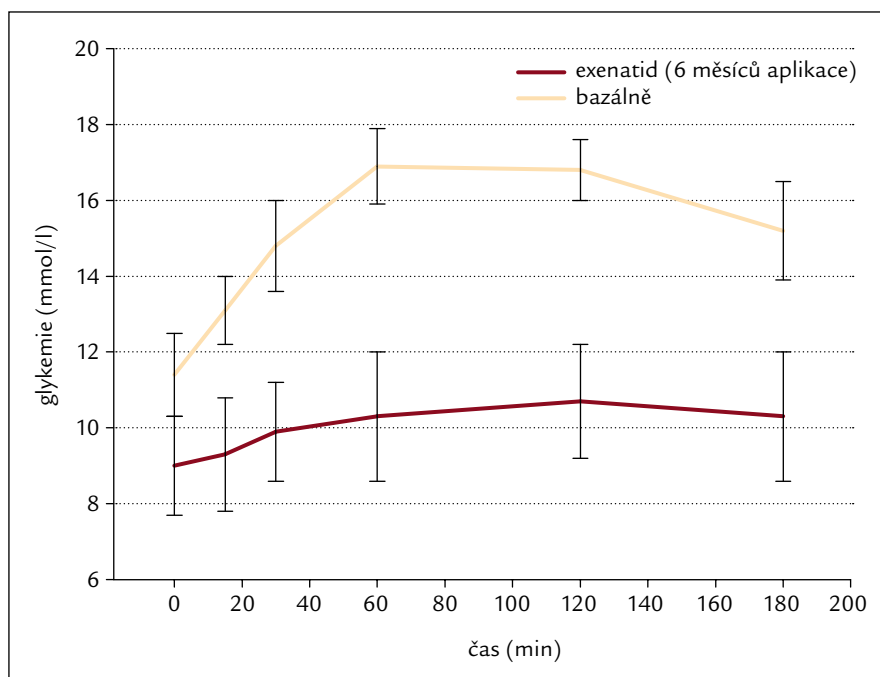
Diskuze

Podobně jako v jiných zahraničních studiích [14,15] vedlo v naší pilotní studii podávání exenatidu k významnému zlepšení kompenzace diabetu. Míra poklesu glykovaného hemoglobinu byla u našich pacientů srovnatelná s již publikovanými výsledky. Při podávání exenatidu v dávce 10 µg 2krát denně došlo ve studii Kendalla et al [15] k poklesu HbA_{1c} o 1%. Ve studii Viswanathana et al [14] se HbA_{1c} snížil o 0,6% při dávce exenatidu 5 µg 2krát denně. V naší pilotní studii jsme nezaznamenali snížení lačné glykemie po 6měsíční aplikaci exenatidu, i když léčená skupina vykazovala trend k poklesu. To bylo pravděpodobně způsobeno relativně malým počtem pacientů ve studii a také skutečností, že hlavní přímé účinky exenatidu ovlivňují postprandiální, a nikoliv lačnou glykemií. Na tomto výsledku se dále mohlo podílet snížení dávky sulfonyley u 3 pacientů z důvodu výskytu hypoglykemie z $2,4 \pm 0,4$ mg denně na $1,9 \pm 0,3$ mg denně. V publikovaných studiích s exenatidem provedených na větších skupinách pacientů dochází konzistentně nejen k výraznému snížení postprandiální glykemie, ale také k signifikantnímu poklesu glykemie nalačno. Plocha pod křivkou glykemie při podání standardizované snídaně byla v naší studii u podskupiny 8 pacientů po 6měsíčním podávání exenatidu významně nižší ve srovnání s hodnotami před léčbou, což potvrzuje pozitivní působení exenatidu především na postprandiální glykemií.

Jelikož je exenatid v podstatě jediné antidiabetikum s výrazným a prokazatelným účinkem na snížení tělesné hmotnosti, byli pro naši studii vybráni obézní diabetici s průměrným vstup-

ním BMI $36,7 \text{ kg/m}^2$, tedy zhruba v pásmu obezity II. stupně. Podobně jako již ve výše uvedených studiích s podáváním exenatidu pacientům s DM 2. typu [14,15] bylo i v naší studii podávání exenatidu po dobu 6 měsíců spojeno s poklesem tělesné hmotnosti v průměru o téměř 4 kg. Právě tento účinek na pokles tělesné hmotnosti je pro pacienty velmi důležitý, protože motivace k poklesu tělesné hmotnosti může subjektivně kompenzovat a zlepšit toleranci nežádoucích účinků uvedených níže a umožní navíc lépe tolerovat nutnost injekční aplikace 2krát denně, která je samozřejmě méně výhodná pro dlouhodobou compliance pacientů ve srovnání s perorálními preparáty.

Jako hlavní nežádoucí účinky při podávání exenatidu jsou udávány především účinky spojené s funkcí gastrointestinálního traktu [17]. Jedná se o nechutenství, nauzeu a dyspepsie. V naší skupině pacientů se nežádoucí účinky při podávání exenatidu vyskytly u nemalé části pacientů – nechutenství, nauzea a další dyspeptické obtíže u 38,5%. Dále jsme pozorovali neuropsychické příznaky jako nervozitu a nespavost u 30,8% pacientů. Většina těchto nežádoucích účinků se však zmírnila a/nebo pominula při delším podávání exenatidu (nejčastěji do 1–2 týdnů od nasazení), žádný z nich nevedl k přerušení podávání exenatidu. Domníváme se, že podrobná edukace pacientů na začátku studie ohledně možného výskytu nežádoucích účinků a předpokladu jejich vymizení po určité době podávání vedla k tomu, že nikdo z našich pacientů léčbu při objevení se nežádoucích příznaků nepřerušil. Z praktického hlediska považujeme za zásadní, aby lékař před nasazením exenatidu možné nežádoucí účinky léčby pacientovi podrobně vysvětlil a zdůraznil, že tyto účinky jsou obvykle pouze přechodné. Nežádoucí účinky je podle našich zkušeností možné zmírnit také dodržováním rozumného stravovacího režimu s konzumací spíše menších porcí jídla v častějších intervalech.



Graf 5. Glykemie (mmol/l) u podskupiny pacientů (n = 8) před nasazením a po 6 měsících léčby při standardizované snídani s měřením glykemie v čase 0 (před požitím snídaně) a 15, 30, 60, 120 a 180 min po požití snídaně. Výsledky jsou uvedeny jako průměr ± SEM.

Tab. 2. Základní biochemické a antropometrické údaje před léčbou a po 6 měsících léčby exenatidem.

	Před léčbou	Po 6 měsících léčby	P
hmotnost (kg)	107,3 ± 4,4	103,7 ± 4,6	0,02
BMI (kg/m ²)	36,7 ± 1,2	35,3 ± 1,3	0,01
obvod pasu (cm)	117 ± 3	112 ± 3	0,03
obvod boků (cm)	123 ± 3	119 ± 3	0,01
HbA _{1c} (%)	8,5 ± 0,3	7,4 ± 0,4	0,04
glykemie nalačno (mmol/l)	11,7 ± 0,8	11,2 ± 0,7	NS (0,49)
plocha pod křivkou postprandiální glykemie	2 908 ± 148	2 093 ± 194	0,03
celkový cholesterol (mmol/l)	4,1 ± 0,2	4,3 ± 0,2	NS
triglyceridy (mmol/l)	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,2	NS
HDL-cholesterol (mmol/l)	0,92 ± 0,1	0,98 ± 0,1	0,02
LDL-cholesterol (mmol/l)	2,1 ± 0,2	2,3 ± 0,2	NS
NS – nesignifikantní			

Ruku v ruce se zlepšením kompenzace diabetu k cílovým hodnotám se také častěji vyskytují hypoglykemie, čehož se mnozí lékaři a pacienti obávají. V naší studii se epizody hypoglykemie vyskytly u 3 pacientů, kteří byli zároveň léčeni deriváty sulfonylurey. Těžká hypoglykemie se v průběhu studie nevyskytla. Je známo, že exenatid díky svému mechanismu účinku nemůže prakticky sám o sobě způsobit hypoglykemii. Tuto skutečnost potvr-

zují i výsledky naší studie, prokazující, že hypoglykemie se vyskytly pouze u pacientů současně léčených deriváty sulfonylurey. Po úpravě dávky sulfonylurey se již hypoglykemie ani u jednoho pacienta nevyskytla. V této souvislosti považujeme za nutné opět pacienta léčeného kombinací exenatidu s deriváty sulfonylurey na možnost výskytu hypoglykemie upozornit a podrobně mu popsat její příznaky. Je smutným, nicméně reálným faktem, že řada obézních pa-

cientů s DM 2. typu se chronicky pohybuje v hodnotách glykemie, které se ani nepřibližují k normálnímu rozmezí, a tito pacienti pak mohou často jako hypoglykemii vnímat již hodnoty glykemie biochemicky v mezích normy. Při nasazení léčby exenatidem do trojkombinace s metforminem a derivátem sulfonylurey považujeme za užitečné vybavit pacienta glukometrem především právě k verifikaci možných hypoglykemií. Dávku derivátu sulfonylurey při zahájení léčby obvykle snižujeme na polovinu, zatímco dávku metforminu ponecháváme beze změny.

Naše studie si nekladla za cíl a ani nemohla odpovědět na otázku, jaké je postavení GLP-1 analog v léčbě DM 2. typu. Považujeme však za užitečné tuto otázku v závěru našeho sdělení zmínit a stručně diskutovat na základě dostupných publikovaných údajů. Všechny v posledních letech ukončené studie zaměřené na vliv kompenzace diabetes mellitus 2. typu ve vztahu ke kardiovaskulární mortalitě ukazují na dva základní poznatky [18–21]. Ke snížení kardiovaskulární mortality je nutná časná intenzivní léčba pacientů již od počátku diagnózy diabetu. Tato léčba by však zároveň měla být bezpečná, tedy pokud možno s minimálním výskytem hypoglykemií. U dlouhodobě neuspokojivě kompenzovaných pacientů s přítomnými komplikacemi (diabetická neuropatie, nefropatie, kardiovaskulární onemocnění) se nesnažíme dosáhnout za každou cenu nejtěsnější kompenzace, ale důraz klademe především na bezpečnost léčby s minimálním výskytem hypoglykemií. GLP-1 agonisté představují nový přístup v léčbě DM 2. typu, který je do značné míry komplementární k dosud používaným léčebným postupům. Mezi nesporné výhody patří kromě antidiabetických účinků s minimálním rizikem hypoglykemie snížení tělesné hmotnosti a zvýšení HDL-cholesterolu, tedy vlivy, které většina ostatních antidiabetických léků postrádá. Některé další zásadní otázky typu dlouhodobých vlivů léčby GLP-1 agonisty na

kardiovaskulární komplikace nám odpoví až probíhající dlouhodobé studie. Již dnes je však zjevné, že zavedení GLP-1 agonistů představuje výrazné posílení našich možností léčby pacientů s DM 2. typu.

Závěr

Podávání exenatidu obézním neuspokojivě kompenzovaným pacientům s diabetes mellitus 2. typu vedlo k významnému poklesu tělesné hmotnosti, zlepšení kompenzace diabetu a vzestupu HDL-cholesterolu.

Poděkování: Podporováno MZOVFN2005.

Literatura

1. O'rahilly S. Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *BMJ* 1997; 314: 955–959.
2. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in non-diabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229–234.
3. Haffner SM. Pre-diabetes, insulin resistance, inflammation and CVD risk. *Diabetes Res Clin Pract* 2003; 61 (Suppl 1): S9–S18.
4. Shulman GI. Cellular mechanisms of insulin resistance. *J Clin Invest* 2000; 106: 171–176.
5. Seppala-Lindroos A, Vehkavaara S, Hakkinen AM et al. Fat accumulation in the liver is associated with defects in insulin suppression of glucose production and serum free fatty acids independent of obesity in normal men. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3023–3028.
6. Wohl P, Krušinová E, Kratochvílová S et al. Inzulínová rezistence u diabetiků – metabolická inflexibilita. *DMEV* 2005; 8: 174–178.
7. Creutzfeldt W, Ebert R. New developments in the incretin concept. *Diabetologia* 1985; 28: 565–573.
8. Nauck MA, 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: 492–498.
9. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2929–2940.
10. Nauck M, Stockmann F, Ebert R et al. Reduced incretin effect in type 2 (non-insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia* 1986; 29: 46–52.

11. 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.

12. Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes. *Horm Metab Res* 2004; 36: 852–858.

13. Nielsen LL, Baron AD. Pharmacology of exenatide (synthetic exendin-4) for the treatment of type 2 diabetes. *Curr Opin Investig Drugs* 2003; 4: 401–405.

14. Viswanathan P, Chaudhuri A, Bhatia R et al. Exenatide therapy in obese patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin. *Endocr Pract* 2007; 13: 444–450.

15. Kendall DM, Riddle MC, Rosenstock J et al. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in patients with type 2 diabetes treated with metformin and a sulfonylurea. *Diabetes Care* 2005; 28: 1083–1091.

16. Kolterman OG, Buse JB, Fineman MS et al. Synthetic exendin-4 (exenatide) significantly reduces postprandial and fasting plasma glucose in subjects with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 3082–3089.

17. Gentilella R, Bianchi C, Rossi A et al. Exenatide: a review from pharmacology to clinical practice. *Diabetes Obes Metab* 2009; 11: 544–556.

18. Gerstein HC, Yusuf S, Bosch J et al. Effect of rosiglitazone on the frequency of diabetes in patients with impaired glucose tolerance or impaired fasting glucose: a randomised controlled trial. *Lancet* 2006; 368: 1096–1105.

19. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. *Lancet* 1998; 352: 854–865.

20. Patel A, Macmahon S, Chalmers J et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.

21. Home PD, Pocock SJ, Beck-Nielsen H et al. Rosiglitazone evaluated for cardiovascular outcomes in oral agent combination therapy for type 2 diabetes (RECORD): a multicentre, randomised, open-label trial. *Lancet* 2009; 363: 256–278.

MUDr. Tomáš Roubíček

www.vfn.cz

e-mail: Vroub@seznam.cz

Doručeno do redakce: 7. 7. 2009

Přijato po recenzi: 16. 10. 2009