

# Kardiovaskulární účinky léčby GLP-1 agonisty se zaměřením na liraglutid

Martin Haluzík, Pavel Trachta, Miloš Mráz

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

## Souhrn

Snížení kardiovaskulárního rizika je hlavním cílem léčby diabetes mellitus 2. typu. V současné době je intenzivně studován vliv konkrétních typů antidiabetické léčby na kardiovaskulární komplikace. Inkretinová léčba diabetu založená na účincích glukagon-like peptidu 1 (GLP-1) respektive stimulace jeho receptoru GLP-1 agonisty představuje z pohledu možného snížení rizika kardiovaskulárních komplikací jeden z nejnadějnějších přístupů. Experimentálními studiemi bylo prokázáno, že podávání GLP-1 či jeho agonistů vede ke zlepšení endoteliální dysfunkce, snížení krevního tlaku a k ochraně myokardu při experimentálně vyvolané ischemii. Klinické studie s GLP-1 agonisty konzistentně prokazují při dlouhodobém podávání kromě zlepšení kompenzace diabetu také pokles krevního tlaku, snížení hmotnosti a zlepšení lipidogramu spolu s mírným zvýšením tepové frekvence. V tomto článku se zaměříme na kardiovaskulární účinky GLP-1 agonisty liraglutidu. Předběžná analýza výskytu kardiovaskulárních komplikací ve studiích III. fáze s liraglutidem potvrzuje kardiovaskulární bezpečnost této léčby. Zatím otevřenou otázkou zůstává jeho možný ochranný vliv proti vzniku kardiovaskulárních komplikací, který je v současné době studován v rámci prospektivní randomizované kardiovaskulární studie LEADER.

**Klíčová slova:** diabetes mellitus – GLP-1 agonisté – glukagon-like peptid 1 – kardiovaskulární komplikace – liraglutid

## Cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonist treatment: focus on liraglutide

### Summary

Cardiovascular risk reduction is the major aim of type 2 diabetes mellitus treatment. The effects of various antidiabetics on the cardiovascular complications are currently under careful scrutiny. Incretin-based therapy that utilizes the effects of glucagon-like peptide 1 (GLP-1) or stimulation of its receptor by GLP-1 receptor agonists represents one of the most promising approaches from the potential cardiovascular risk reduction point of view. Experimental studies have shown that the GLP-1 and GLP-1 agonists treatment improves endothelial function, decrease blood pressure and protects myocardium during experimentally-induced ischemia. Clinical studies with GLP-1 receptor agonists consistently show that, in addition to good antidiabetic efficacy, its long-term administration decreases blood pressure, body weight and improves circulating lipid levels while slightly increasing heart rate. In this paper, we focus on the cardiovascular effects of GLP-1 receptor agonist liraglutide. Preliminary analyses of cardiovascular complications in phase III trials with liraglutide indicate its good cardiovascular safety. A possibility of cardioprotective effects of liraglutide remains still open and is currently studied within a prospective cardiovascular trial LEADER.

**Key words:** cardiovascular complications – diabetes mellitus – GLP-1 agonists – glucagon-like peptide 1 – liraglutide

### Úvod

Stoupající prevalence obezity a diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je problémem prakticky všech vyspělých zemí světa včetně České republiky [1,2]. Změna životního stylu s výrazným omezením fyzické aktivity a snadnou dostupností kaloricky bohaté potravy pro obyvatele vyspělých zemí světa v kombinaci s genetickým nastavením našeho organismu pro šetření energie vede k postupnému zvyšování hmotnosti [3]. Obezita

se pak spolupodílí na vzniku inzulinové rezistence a u většiny obézních posléze i DM2T [4]. Spolu s rozvojem diabetu často vznikají také poruchy metabolismu lipidů, arteriální hypertenze, prokoagulační stav a řada dalších odchylek, jejichž kombinace je označována jako metabolický syndrom či syndrom inzulinové rezistence [5,6]. U pacientů se syndromem inzulinové rezistence je několikanásobně zvýšeno riziko kardiovaskulární morbidity i mortality [7].

Klasicky používaná antidiabetika (deriváty sulfonylurey, glinidy, pioglitazon) dokáží u řady pacientů kompenzaci dočasně zlepšit [8]. Problémem však zůstávají jednak jejich časté nežádoucí účinky (vzestup hmotnosti, hypoglykemie) a rovněž postupné zhoršování funkce beta-buněk [9,10]. Pokračuje tedy vývoj nových léků, které by nejen účinně zlepšily kompenzaci diabetu s minimem nežádoucích účinků, ale také pozitivně ovlivnily další kardiovaskulární rizikové faktory nebo v optimálním případě působily přímo kardioprotektivně. Z dostupných léků se této definici zatím nejvíce přibližuje inkretinová léčba založená buď na zvýšení endogenních hladin glukagon-like peptidu 1 (inhibitory dipeptidyl peptidázy 4 – DPP-4) [11] nebo stimulaci jeho receptoru (GLP-1 agonisté) [12]. V tomto článku se budeme věnovat kardiovaskulárním účinkům jednoho ze zástupců GLP-1 agonistů – **liraglutidu**.

### Inkretinová léčba diabetu

Jako **inkretiny** jsou označovány 2 hormony produkované v tenkém střevě – glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a gastrický inhibiční polypeptid neboli glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid (GIP) [13]. U většiny diabetiků 2. typu je přítomna dysfunkce inkretinového systému projevující se nedostatečným vzestupem GLP-1 po požití potravy a sníženou citlivostí beta-buněk pankreatu na účinky GIP a částečně i GLP-1 [14]. Endogenní GLP-1 je v řádu 2–3 minut inaktivován enzymem dipeptidyl peptidázou 4 (DPP-4), a není proto praktické jej přímo využívat k léčbě DM2T. Dva léčebné přístupy s využitím inkretinového systému jsou založeny jednak na podávání **inhibitorů DPP-4 neboli glipitinů**, které prodlužují poločas endogenního GLP-1 [15], jednak na podání tzv. **GLP-1 agonistů**, tedy látek rezistentních k účinku DPP-4, které stimulují GLP-1 receptor [16].

Zde se budeme nadále podrobněji věnovat GLP-1 agonistům, a to především jednomu ze zástupců této skupiny – **liraglutidu**.

GLP-1 agonisté vedou u diabetiků 2. typu k významnému snížení glykemie a glykovaného hemoglobinu díky stimulaci inzulinové sekrece a snížení hladin glukagonu [17]. Uvedené účinky jsou zatím spíše ve stadiu experimentů respektive velmi časných fází klinických zkoušek. Níže diskutovaný liraglutid je nasazován v iniciační dávce 0,6 mg denně, která je při dobré toleranci po 14 dnech zvýšena na 1,2 mg denně. V případě nedostatečného účinku je možné i zvýšení na 1,8 mg denně.

### Kardiovaskulární účinky GLP-1

Původní práce provedené vesměs na potkaních a myších modelech naznačovaly výskyt receptorů pro GLP-1 v řadě

tkání a orgánů: kromě gastrointestinálního traktu také v centrálním nervovém systému, v myokardu, v buňkách hladké svaloviny cév, v endoteliálních buňkách, v makrofázích a v řadě dalších [19]. Vliv GLP-1 a GLP-1 agonistů byl studován mimo jiné na experimentálních modelech ischemického preconditioningu a infarktu myokardu. Na modelu myšího perfundovaného myokardu vedlo podávání jak GLP-1, tak jeho metabolitu 9–36 ke zlepšení srdeční kontraktility i postischemického průtoku koronárními tepnami [20] a po podání GLP-1 rovněž došlo ke snížení velikosti ložiska infarktu [21]. Zlepšení kontraktility myokardu bylo popsáno u řady experimentálních modelů poškození myokardu včetně dilatované kardiomyopatie a experimentálních modelů infarktu myokardu [22]. Ochranný vliv byl v experimentu prokázán i při podávání dalších v současné době dostupných GLP-1 agonistů [23,24]. K dispozici je i několik klinických studií zaměřených na vlivy GLP-1 na srdeční funkci u lidí. Bylo např. prokázáno, že 5měsíční infuzní podávání GLP-1 vedlo k významnému zlepšení ejekční frakce a kardiovaskulární výkonnosti u pacientů se srdečním selháním [25]. Krátkodobé 72hodinové infuzní podávání GLP-1 pacientům s infarktem myokardu a ejekční frakcí < 40 % vedlo ke zvýšení ejekční frakce levé komory a zlepšení skóre pohyblivosti jejich stěn [26]. V jiné randomizované studii provedené u pacientů s DM2T podstupujících srdeční bypass vedlo podávání GLP-1 agonistů ke snížení množství podávaných inotropně působících léků a snížení dávky inzulínu [27].

### Vliv podávání GLP-1 na endoteliální dysfunkci

Podávání GLP-1 vedlo ke snížení cévní rezistence v plicním cévním řečišti u potkaního modelu a také ke zlepšení endoteliální dysfunkce u experimentálního potkaního modelu obezity a inzulinové rezistence [28]. Podobné účinky byly po podání infuze GLP-1 i u pacientů s DM2T [29]. Zvažováno je i možné přímé působení GLP-1 na aterosklerotický proces, v němž může hrát roli přítomnost GLP-1 receptorů na makrofázích. Bylo popsáno, že podávání exendinu 4 (látka, na jejímž základě byl syntetizován první GLP-1 agonista exenatid) vedlo k inhibici adheze monocytů na cévní stěnu u myšího modelu aterosklerózy. U tradičně používaného experimentálního modelu aterosklerózy – myši s knock-outem apolipoproteinu E – vedlo podávání exendinu ke snížení adheze monocytů na endotel a potlačení aterosklerotického procesu. V *in vitro* experimentu bylo podáním exendinu 4 potlačeno zvýšení exprese TNFα a monocytárního chemoatraktivního proteinu 1 vyvolané lipopolysacharidem. Celkově tyto experimentální výsledky naznačují možný přímý inhibiční vliv podávání GLP-1 a GLP-1 agonistů na aterosklerotický proces.

Koncept přímého kardioprotektivního působení GLP-1 byl poměrně zásadně ovlivněn výsledky studie publikované v letošním roce. Autoři zde s použitím vysoce selektivní protilátky sledovali výskyt receptorů GLP-1 v různých lidských respektive opičích tká-

ních a orgánech [30]. Zásadní rozdíl oproti předchozím studiím byl v použití superselektivní protilátky s minimální možností nespecifické vazby a v použití lidských a opičích tkání. Předchozí studie naznačující bohaté rozšíření GLP-1 receptorů v mnoha tkáních a orgánech byly totiž provedeny převážně na hlodavčích modelech a s méně specifickou protilátkou. Výsledky výše uvedené studie byly poměrně překvapivé. Např. v lidském myokardu byl výskyt GLP-1 receptorů v myokardu zaznamenán pouze v sinoatriálním uzlu, avšak nikoliv v běžných myocytech nebo v dalších částech myokardu. Podobně se větší počet GLP-1 receptorů nevyskytoval ani v myocytech či jiných buňkách velkých cév. Tyto nové výsledky naznačují, že popsání kardioprotektivní účinky GLP-1 budou zřejmě více dány nepřímými vlivy (např. kardioprotektivními vlivy inzulínu, snížení hmotnosti a krevního tlaku) než původně předpokládaným přímým působením prostřednictvím GLP-1 receptorů v kardiovaskulárním systému.

### Vývoj GLP-1 agonisty liraglutidu

Liraglutid byl vyvinut pomocí rekombinantní DNA technologie se snahou o co největší strukturální podobnost s endogenním GLP-1. Ve srovnání s lidským GLP-1 došlo pouze ke 2 modifikacím molekuly [31]: přidání 16uhlíkové palmitové mastné kyseliny na pozici 26 a nahrazení lysinu argininem na pozici 34. Sekvence liraglutidu je tedy z 97 % homogenní s lidským GLP-1. Díky uvedeným modifikacím má však liraglutid biologický poločas kolem 13 hod, a je proto možné jej podávat 1krát denně. Kromě rezistence molekuly liraglutidu k účinkům DPP-4 je jeho prodloužený biologický poločas dán také tvorbou heptamerů po injekčním podání do podkoží a reverzibilní vazbou cirkulujícího liraglutidu na albumin.

### Preklinická data s liraglutidem

Experimentální studie provedené na myších a potkaních modelech DM2T prokázaly při podávání liraglutidu zlepšení kompenzace diabetu, pokles tělesné hmotnosti [32] a zvýšení počtu a snížení apoptózy beta-buněk v Langerhansových ostrůvcích pankreatu [33]. Z kardiovaskulárních účinků došlo na myším modelu infarktu myokardu při podávání liraglutidu k signifikantnímu zlepšení přežívání v důsledku zmenšení velikosti infarktového ložiska, snížení počtu ruptur myokardu a zlepšení srdečního výdeje [24]. Na prasečím modelu ischemie-reperfuze nebyla velikost infarktového ložiska podáváním liraglutidu ovlivněna [34].

Dosud velmi málo studií se zabývalo potenciálními neuroprotektivními účinky liraglutidu, přestože experimentální data naznačují, že endogenní GLP-1 má neuroprotektivní a proliferační účinky v centrálním nervovém systému [21,35]. V experimentálních studiích na myších a v menší míře také na potkanech byla po podávání vysokých dávek liraglutidu popsána hyperplazie a nádory z C buněk štítné žlázy. C buňky štítné žlázy obsahují receptory pro GLP-1, jejichž aktivace liraglutidem vede ke

zvýšení sekrece kalcitoninu [32]. Experimenty na primátech ani *in vitro* experimenty na liniích lidských C buněk proliferační efekty liraglutidu nepotvrdily. Rovněž měření kalcitoninu v rámci rozsáhlého klinického programu LEAD sledujícího účinky liraglutidu u pacientů s DM2T neprokázalo zvýšení hladin kalcitoninu ani zvýšený výskyt medulárních karcinomů štítné žlázy z C buněk [36]. Jednoznačně se ukazuje, že za proliferační efekt liraglutidu u hlodavčích modelů je zodpovědný vyšší počet C buněk a jejich receptorů pro GLP-1 a že tento účinek není přítomen u primátů ani u lidí.

### Účinnost liraglutidu v léčbě DM2T

Studie fáze 2 potvrdily bezpečnost liraglutidu u lidí a jeho antidiabetické účinky, a bylo tedy přikročeno k rozsáhlému klinickému programu srovnávajícímu účinnost liraglutidu s jinými antidiabetiky. Účinnost liraglutidu byla podrobně zkoumána sérií klinických studií LEAD 1–6 (Liraglutide Effect and Action in Diabetes). V těchto studiích byl liraglutid podáván pacientům prakticky ve všech stádiích DM2T a jeho účinnost byla srovnávána s glimepiridem, rosiglitazonem, exenatidem a inzulinem glarginem [31,37–39]. S výjimkou studie LEAD3, v níž byl glimepirid i liraglutid podáván v monoterapii, byla vesměs srovnávána kombinační léčba s metforminem [40]. V případě studie LEAD4 byla srovnána účinnost přidání liraglutidu ke kombinaci metforminu s rosiglitazonem oproti kombinaci metforminu s rosiglitazonem [37].

Ve všech uvedených studiích vedlo podávání liraglutidu konzistentně k poklesu glykémie nalačno (o 0,84–2,4 mmol/l), glykovaného hemoglobinu (–0,8–1,5 %) a tělesné hmotnosti (–0,2–3,24 kg). Liraglutid byl ve studiích LEAD1 a LEAD2 podáván v dávkách 0,6;1,2 a 1,8 mg, přičemž nejvyšší dávka byla nejúčinnější [41,42]. Ve studiích LEAD3 a LEAD4 byl liraglutid podáván v dávkách 1,2 mg a 1,8 mg denně, v přímých srovnávacích studiích s glarginem (LEAD5) a exenatidem (LEAD6) pak pouze v dávce 1,8 mg/denně [39,43].

Studie LEAD1 prokázala významně vyšší účinnost liraglutidu přidávaného do kombinace k derivátu sulfonylurey glimepiridu ve srovnání s rosiglitazonem [41]. Ve studii LEAD2 vedla kombinace liraglutidu s metforminem k významně lepší kompenzaci diabetu ve srovnání s kombinací metforminu s glimepiridem [44]. Rovněž monoterapie liraglutidem zlepšila kompenzaci diabetu lépe než monoterapie glimepiridem (LEAD3) [42]. Studie LEAD4 prokázala signifikantní zlepšení kompenzace diabetu při přidání liraglutidu do kombinace s metforminem s rosiglitazonem [37]. Studie LEAD5 prokázala, že kombinace metforminu, glimepiridu a liraglutidu vede k významnějšímu zlepšení kompenzace než kombinace metforminu, glimepiridu a inzulinu glargin spolu s poklesem tělesné hmotnosti a menším výskytem hypoglykemií [43]. Ve skupině léčené liraglutidem byl ovšem vyšší výskyt gastrointestinálních nežádoucích účinků. Ve studii LEAD6 bylo podávání liraglutidu v dávce 1,8 mg denně účinnější ve vztahu k poklesu glykovaného he-

moglobinu ve srovnání s exenatidem (rozdíl 0,3 %) a glykemie na lačno, zatímco pokles postprandiální glykemie po snídani a po večeři byl výraznější při podávání exenatidu [39]. Výskyt nauzey na konci studie byl při podávání liraglutidu významně nižší než při podávání exenatidu (11 vs 2 % z celkové populace na konci studie). V otevřené extenzi studie LEAD6 byla část pacientů původně léčená exenatidem převedena na liraglutid. Převedení na liraglutid vedlo u pacientů převedených z exenatidu na liraglutid k poklesu glykovaného hemoglobinu o 0,3 %, k dalšímu snížení tělesné hmotnosti (o 1 kg), významnějšímu poklesu glykemie nalačno, snížení TK (o asi 3 mm Hg), zlepšení měřené inzulinové sekrece a rovněž k nižšímu výskytu hypoglykemie.

Přímé srovnání účinnosti liraglutidu v dávkách 1,2 a 1,8 mg a inhibitoru DPP-4 sitagliptinu (v dávce 100 mg) bylo provedeno v 26týdenní studii publikované Pratleyem, v níž byly oba léky podávány diabetikům 2. typu neuspokojivě kompenzovaným při léčbě metforminem [45]. Liraglutid v dávce 1,2 a 1,8 mg snížil glykovaný hemoglobin o 1,2 resp. 1,5 % ve srovnání s poklesem o 0,9 % při podávání sitagliptinu a vedl také k výraznějšímu poklesu hmotnosti (o 2,9, resp. 3,4 kg vs pokles o 1 kg při podávání sitagliptinu). I přes mírně vyšší výskyt nežádoucích účinků (zejména nauzey a průjmu) při podávání liraglutidu byla celková spokojenost pacientů s léčbou vyšší při léčbě liraglutidem než sitagliptinem.

### Účinky liraglutidu na kardiovaskulární rizikové faktory

Snížení hmotnosti v rámci programu studií programu LEAD bylo podrobněji diskutováno výše. Léčba liraglutidem vede ke snížení hmotnosti o 2–4 kg, a to zejména díky poklesu množství viscerálního tuku [46]. Z hlediska klinické účinnosti je důležité, že pokles hmotnosti nekoreluje s výskytem gastrointestinálních nežádoucích účinků a je podobný u pacientů s výskytem nauzey a zvracení i bez něj.

Z hlediska ovlivnění kardiovaskulárních komplikací je zásadní optimální kontrola krevního tlaku a hladin lipidů. Ve studiích programu LEAD vedlo podávání liraglutidu v dávkách 1,8 a 1,2 mg denně k poklesu krevního tlaku o 2,59 resp. 2,49 mm Hg [38]. Snížení krevního tlaku bylo nejvíce patrné při kombinaci liraglutidu s metforminem a rosiglitazonem, v tomto případě došlo k jeho poklesu o 5,5 mm Hg při dávce 1,2 mg a o 6,7 mm Hg při dávce 1,8 mg.

Za zmínku stojí také mírné zlepšení lipidového profilu nalačno a zejména velmi významný vliv na snížení postprandiální hyperlipidemie [47] a z hlediska kardiovaskulární bezpečnosti též fakt, že léčba liraglutidem nezvyšuje sama o sobě riziko hypoglykemie [48].

Jediným potenciálně negativním kardiovaskulárním účinkem liraglutidu a prakticky celé třídy GLP-1 agonistů je mírné zvýšení tepové frekvence, které v průměru ve větších studiích a metaanalýzách dosahuje hodnoty 2–3 tepů/min [46]. Za zmínku však stojí, že v žádné z jednotlivých studií ani v jejich metaanalýzách nebylo za-

znamenáno zvýšení srdečních arytmií či jiných příhod souvisejících se vzestupem tepové frekvence.

### Závěr a další perspektivy

Z kardiovaskulárních studií s novými antidiabetiky byly v současné době ukončeny studie se třemi DPP-4 inhibitory (EXAMINE s alogliptinem, SAVOR-TIMI se saxagliptinem a TECOS se sitagliptinem) a GLP-1 agonistou lixisenatidem (studie ELIXA) provedené na populaci pacientů s velmi vysokým kardiovaskulárním rizikem nebo již manifestní aterosklerózou [49,50]. Ve všech případech byl vliv na kombinovaný kardiovaskulární cíl neutrální, což samozřejmě nevylučuje, že další látky z uvedených skupin mohou mít účinky jiné.

Třída GLP-1 agonistů vede z dostupných antidiabetických léků k nejkomplexnějšímu a nejvýznamnějšímu ovlivnění řady kardiovaskulárních rizikových faktorů včetně snížení hmotnosti, poklesu krevního tlaku a zlepšení dyslipidemie. Tyto pozitivní účinky tak v kombinaci s jejich dobrou antidiabetickou účinností dávají naději na pozitivní ovlivnění kardiovaskulární mortality a morbidity. K definitivnímu posouzení této možnosti bude nutné vyčkat výsledků prospektivních studií zaměřených na ovlivnění kardiovaskulární morbidity a mortality. V případě liraglutidu v současné době probíhá rozsáhlá kardiovaskulární studie LEADER zahrnující více než 9 000 pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem randomizovaných do skupiny léčené liraglutidem nebo placebem [48]. Její výsledky by měly být prezentovány v roce 2016. Primárním cílem této studie je prokázat kardiovaskulární bezpečnost liraglutidu u pacientů s vysokým kardiovaskulárním rizikem. V podobném designu v současné době probíhají i studie s dalšími GLP-1 agonisty a jinými novými antidiabetiky.

Design všech těchto probíhajících studií vychází z požadavků amerického FDA na prokázání kardiovaskulární bezpečnosti nových antidiabetik u pacientů s již manifestními aterosklerotickými komplikacemi nebo vysokým kardiovaskulárním rizikem. Z patofyziologického pohledu by větší efekt bylo možné očekávat u pacientů bez manifestní aterosklerózy. Ani neutrální výsledky probíhajících kardiovaskulárních studií tedy nevylučují možnost jejich kardioprotektivních účinků v případě podávání u pacientů s diabetem a méně pokročilými stadii aterosklerózy.

*Podporováno RVO VFN64165, SVV260145 a projektem OPVK CZ.2.16/3.1.00/24012.*

### Literatura

1. O'Rahilly S. Science, medicine, and the future. Non-insulin dependent diabetes mellitus: the gathering storm. *BMJ* 1997; 314 (7085): 955–959.
2. Škrha J. Diabetes mellitus 2002 v České republice – epidemiologická studie. *DMEV* 2005; 8(1): 5–12.
3. Banegas JR, Lopez-Garcia E, Gutierrez-Fisac JL et al. A simple estimate of mortality attributable to excess weight in the European Union. *Eur J Clin Nutr* 2003; 57(2): 201–208.
4. Bell D. Pathophysiology of type 2 diabetes and its relationship to new therapeutic approaches. *Diabetes Educ* 2000; 26(Suppl): S4–S7.

5. Reaven G, Abbasi F, McLaughlin T. Obesity, insulin resistance, and cardiovascular disease. *Recent Prog Horm Res* 2004; 59: 207–223.
6. Svačina S, Owen K. Syndrom inzulinové rezistence. Triton: Praha 2003. ISBN 80–7254–353–9.
7. Haffner SM, Lehto S, Ronnema 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 Engl J Med* 1998; 339(4): 229–234.
8. Škrha J et al. Diabetologie. Galén: Praha 2009. ISBN 978–80–7262–607–6.
9. de Galan BE, Zoungas S, Chalmers J et al. Cognitive function and risks of cardiovascular disease and hypoglycaemia in patients with type 2 diabetes: the Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation (ADVANCE) trial. *Diabetologia* 2009; 52(11): 2328–2336.
10. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2427–2443.
11. Ahren B. Clinical results of treating type 2 diabetic patients with sitagliptin, vildagliptin or saxagliptin – diabetes control and potential adverse events. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2009; 23(4): 487–498.
12. Deacon CF, Mannucci E, Ahren B. Glycaemic efficacy of glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors as add-on therapy to metformin in subjects with type 2 diabetes – a review and meta analysis. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(8): 762–767.
13. 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(2): E199–E206.
14. Nauck MA. Glucagon-like peptide 1 (GLP-1) in the treatment of diabetes. *Horm Metab Res* 2004; 36(11–12): 852–858.
15. Gleeson JM, Berenbeim DM, Gilkin RJ. Incretin mimetics: promising new therapeutic options in the treatment of type 2 diabetes. *J Manag Care Pharm* 2005; 11(Suppl 7): S2–S13.
16. Doggrell SA. Is liraglutide or exenatide better in type 2 diabetes? *Expert Opin Pharmacother* 2009; 10(16): 2769–2772.
17. Roubíček T, Mráz M, Bártlová M et al. Vliv 6měsíčního podávání exenatidu na kompenzaci diabetes mellitus 2. typu, antropometrické a biochemické parametry. *Vnitř Lék* 2010; 56(1): 15–20.
18. Haluzík M, Svačina Š. Inkretinová léčba diabetu. *Mladá Fronta: Praha* 2010. ISBN 978–80–204–2247–7.
19. Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3(3): 153–165.
20. Ban K, Noyan-Ashraf MH, Hoefer J et al. Cardioprotective and vasodilatory actions of glucagon-like peptide 1 receptor are mediated through both glucagon-like peptide 1 receptor-dependent and -independent pathways. *Circulation* 2008; 117(18): 2340–2350.
21. Abu-Hamdan R, Rabiee A, Meneilly GS et al. Clinical review: The extra-pancreatic effects of glucagon-like peptide-1 and related peptides. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(6): 1843–1852.
22. 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(8): 955–961.
23. Timmers L, Henriques JP, de Kleijn DP et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(6): 501–510.
24. Noyan-Ashraf MH, Momen MA, Ban K et al. GLP-1R agonist liraglutide activates cytoprotective pathways and improves outcomes after experimental myocardial infarction in mice. *Diabetes* 2009; 58(4): 975–983.
25. 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(9): 694–699.
26. 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.
27. 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(5): 824–829.
28. Davidson MH. Cardiovascular effects of glucagon-like peptide-1 agonists. *Am J Cardiol* 2011; 108(Suppl 3): S33B–S41B. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.03.046>>.
29. Koska J, Schwartz EA, Mullin MP et al. Improvement of postprandial endothelial function after a single dose of exenatide in individuals with impaired glucose tolerance and recent-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2010; 33(5): 1028–1030.
30. Pyke C, Heller RS, Kirk RK et al. GLP-1 receptor localization in monkey and human tissue: novel distribution revealed with extensively validated monoclonal antibody. *Endocrinology* 2014; 155(4): 1280–1290.
31. Davies MJ, Kela R, Khunti K. Liraglutide – overview of the preclinical and clinical data and its role in the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(3): 207–220.
32. Drucker DJ, Dritselis A, Kirkpatrick P. Liraglutide. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9(4): 267–268.
33. Sturis J, Gotfredsen CF, Romer J et al. GLP-1 derivative liraglutide in rats with beta-cell deficiencies: influence of metabolic state on beta-cell mass dynamics. *Br J Pharmacol* 2003; 140(1): 123–132.
34. Kristensen J, Mortensen UM, Schmidt M et al. Lack of cardioprotection from subcutaneously and preischemia administered liraglutide in a closed chest porcine ischemia reperfusion model. *BMC cardiovascular disorders* 2009; 9: 31. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/1471-2261-9-31>>.
35. Ahren B. GLP-1 and extra-islet effects. *Horm Metab Res* 2004; 36(11–12): 842–845.
36. Hegedus L, Moses AC, Zdravkovic M et al. GLP-1 and Calcitonin Concentration in Humans: Lack of Evidence of Calcitonin Release from Sequential Screening in over 5000 Subjects with Type 2 Diabetes or Nondiabetic Obese Subjects Treated with the Human GLP-1 Analog, Liraglutide. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96(3): 853–860.
37. Zinman B, Gerich J, Buse JB et al. 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(7): 1224–1230.
38. Montanya E, Sesti G. A review of efficacy and safety data regarding the use of liraglutide, a once-daily human glucagon-like peptide 1 analogue, in the treatment of type 2 diabetes mellitus. *Clin Ther* 2009; 31(11): 2472–2488.
39. 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(9683): 39–47.
40. Garber A, Henry R, Ratner R et al. Liraglutide versus glimepiride monotherapy for type 2 diabetes (LEAD-3 Mono): a randomised, 52-week, phase III, double-blind, parallel-treatment trial. *Lancet* 2009; 373(9662): 473–481.
41. Marre M, Shaw J, Brandle M et al. Liraglutide, a once-daily human GLP-1 analogue, added to a sulphonylurea over 26 weeks produces greater improvements in glycaemic and weight control compared with adding rosiglitazone or placebo in subjects with Type 2 diabetes (LEAD-1 SU). *Diabet Med* 2009; 26(3): 268–278.
42. Vilsboll T, Zdravkovic M, Le-Thi T et al. Liraglutide, a long-acting human glucagon-like peptide-1 analog, given as monotherapy significantly improves glycemic control and lowers body weight without risk of hypoglycemia in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30(6): 1608–1610.
43. Russell-Jones D, Vaag A, Schmitz O et al. Liraglutide vs insulin glargine and placebo in combination with metformin and sulphonylurea therapy in type 2 diabetes mellitus (LEAD-5 met+SU): a randomised controlled trial. *Diabetologia* 2009; 52(10): 2046–2055.
44. Nauck M, Frid A, Hermansen K et al. Efficacy and safety comparison of liraglutide, glimepiride, and placebo, all in combination with metformin, in type 2 diabetes: the LEAD (liraglutide effect and action in diabetes)-2 study. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 84–90.

45. Pratley RE, Nauck M, Bailey T et al. 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(9724): 1447–1456.

46. Robinson LE, Holt TA, Rees K et al. Effects of exenatide and liraglutide on heart rate, blood pressure and body weight: systematic review and meta-analysis. *BMJ open* 2013; 3(1). Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2012-001986>>.

47. Hermansen K, Baekdal TA, During M et al. Liraglutide suppresses postprandial triglyceride and apolipoprotein B48 elevations after a fat-rich meal in patients with type 2 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled, cross-over trial. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(11): 1040–1048.

48. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J* 2013; 166(5): 823–830e5. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.ahj.2013.07.012>>.

49. 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.

50. White WB, Cannon CP, Heller SR et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1327–1335.

prof. MUDr. Martin Haluzík, DrSc.

✉ [mhalu@lf1.cuni.cz](mailto:mhalu@lf1.cuni.cz)

III. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

[www.cuni.cz](http://www.cuni.cz)

[www.vfn.cz](http://www.vfn.cz)

*Doručeno do redakce 23. 1. 2015*

*Přijato po recenzi 16. 3. 2015*

# XXII. kongres České internistické společnosti ČLS J. E. Purkyně



ČESKÁ  
INTERNISTICKÁ  
SPOLEČNOST

ve spolupráci  
s dalšími odbornými společnostmi  
a s Interní sekcí České asociace sester

**22. – 25. listopadu 2015**

Kongresové centrum Praha,  
5. května 1640/65, Praha 4

[www.kongrescis2015.cz](http://www.kongrescis2015.cz)