

studii totiž obvykle odpovídala nasazení či intenzifikaci inzulínové terapie, což s sebou zvýšení rizika hypoglykemie nevyhnutelně přináší.

Zcela zásadním mezníkem v diskuzi o kardiovaskulární bezpečnosti anti-diabetik byla metaanalýza publikovaná Nissenem a spoluautory 2007 prokazující zvýšení rizika kardiovaskulárních komplikací při léčbě tehdy oblíbeným a často využívaným anti-diabetikem rosiglitazonem (agonista PPAR- $\gamma$  receptorů) (14). Na základě intenzivní debaty o kardiovaskulárních efektech rosiglitazonu přijaly regulační agentury – americká FDA i Evropská medicínská agentura doporučení, ukládající všem výrobcům anti-diabetik nově uváděných na trh provedení studie potvrzující jejich kardiovaskulární bezpečnost. To je hlavní důvod, proč v případě inkretinové léčby i další nové skupiny anti-diabetik glifozínů mají prakticky všechny nové léky z těchto skupin provedenu prospektivní dvojité slepou placebo kontrolovanou studii zaměřenou na kardiovaskulární bezpečnost.

## Antidiabetické a další metabolické účinky gliptinů a GLP-1 agonistů

Inkretinová léčba je v rámci terapeutického algoritmu DM 2. typu léčbou druhé volby do kombinace k metforminu, který u diabetu 2. typu zůstává dle aktuálních doporučení lékem první volby (15). Schéma současného algoritmu léčby DM 2. typu vytvořeného na základě konsenzu Americké diabetologické asociace (ADA) a Evropské asociace pro studium diabetu (EASD) ukazuje obrázek 1.

Antidiabetické účinky obou skupin inkretinových léků jsou založeny na působení zprostředkovaném GLP-1 receptory (16). U většiny diabetiků

2. typu je přítomna dysfunkce inkretinového systému projevující se nedostatečným vzestupem GLP-1 po příjmu potravy (kdy u zdravých jedinců výrazně stoupá jeho sekrece) (17). V případě gliptinů dochází inhibicí DPP-4 k normalizaci hladin GLP-1. GLP-1 agonisté dosahují při léčbě podávání vyšších až farmakologických hladin, což je důvodem, že mají některé účinky nad rámec působení gliptinů (18).

Gliptiny (v České republice je k dispozici sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, alogliptin a linagliptin) jsou účinná anti-diabetika (účinnost je srovnatelná například s deriváty sulfonylurey), mezi jejichž výhody patří relativně nízký výskyt nežádoucích účinků a především fakt, že na rozdíl od derivátů sulfonylurey nevyvolávají hypoglykémii a nezvyšují tělesnou hmotnost (19). Zvýšení endogenního GLP-1 vede ke stimulaci sekrece inzulínu a snížení tvorby hyperglykemicky působícího glukagonu. Velmi výhodné je podávání gliptinů mimo jiné u starších pacientů a u nemocných s renální insuficiencí (20). Oblíbené je také jejich podávání ve fixních kombinacích s metforminem (21). Naděje na zpomalení progresu diabetu potlačením úbytku beta-buněk však u gliptinů nebyly klinickými studiemi potvrzeny.

Synteticky připravení GLP-1 agonisté (v České republice je k dispozici exenatid, lixisenatid, liraglutid, semaglutid a dulaglutid) mají dostatečně dlouhý poločas díky rezistenci k účinku DPP-4 a působí po vazbě na GLP-1 receptor (22, 23). Tyto léky vedou u diabetiků 2. typu k významnému zlepšení kompenzace diabetu podobně jako gliptiny díky stimulaci inzulínové sekrece a poklesu hladin glukagonu. Zároveň vedou k poklesu příjmu potravy, zpomalení vyprazdňování žaludku, ke snížení tělesné hmotnosti a také k mír-

Obr. 1. Algoritmus léčby DM 2. typu dle společného konsenzu ADA a EASD aktualizovaného v roce 2020

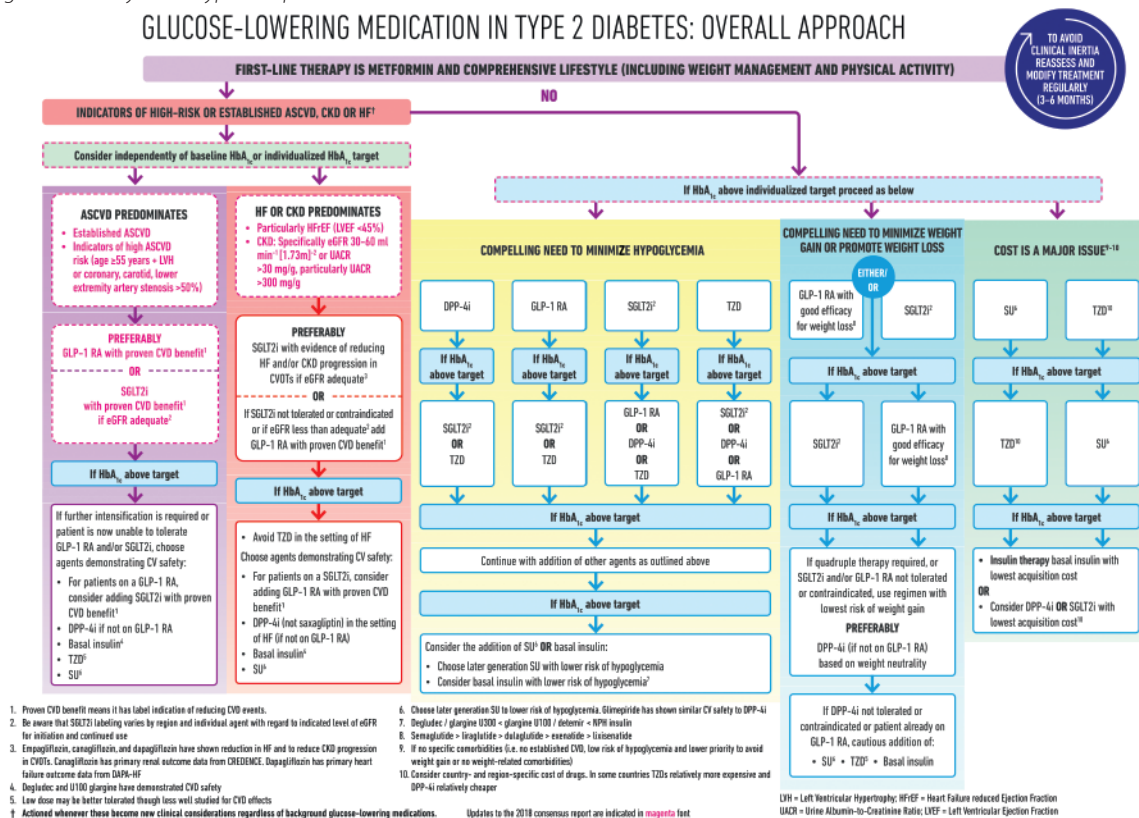


Figure 1—Glucose-lowering medication in type 2 diabetes: overall approach. RA, receptor agonist, SU, sulfonylureas; TZD, thiazolidinediones. Adapted from Davies et al. (1). © American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes, 2018.