

Miesto agonistov GLP1 receptorov a ich fixná kombinácia s inzulínom v liečbe diabetes mellitus 2. typu

Zbynek Schroner¹, Vladimír Uličiansky²

¹SchronerMED, s.r.o., interná a diabetologická ambulancia Košice, Slovenská republika

²Via medica, s.r.o., Košice, Slovenská republika

Súhrn

Liečba agonistami GLP1 receptorov vykazuje viaceré multiorgánové benefity. Medzi možné dôvody uprednostnenia tejto skupiny farmák možno zaradiť: účinnosť (celkové ovplyvnenie glukózovej triády), vplyv na hmotnosť (zníženie), kardiovaskulárna (KV) protektivita, spomalenie progresie nefropatie, ochrana funkcie B-buniek, bezpečnosť (nízke riziko hypoglykémie, nízky výskyt závažných nežiaducich účinkov), zníženie krvného tlaku, lipidov, biomarkerov KV rizika, markerov chronického subklinického zápalu. V rámci individualizovaného prístupu liečba agonistami GLP1 receptorov by mala byť preferovaná už vo včasných štádiách diabetes mellitus 2. typu, ako liek druhej voľby po metformíne, hlavne u obéznejších pacientov so subklinickými až klinickými prejavmi aterosklerózy, ale zatiaľ bez prejavov srdcového zlyhávania.

Kľúčové slová: agonisty GLP1 receptorov – diabetes mellitus 2. typu – fixná kombinácia – terapeutické miesto

The role of GLP-1 receptor agonists and their fixed combination with insulin in the treatment of type 2 diabetes mellitus

Summary

Therapy with GLP1 receptors agonists shows various multiorgans benefits. Possible reasons of preference of this treatment are: efficacy, decrease of weight, CV protectivity, slow down the progression of nephropathy, protection of function of B-cells, safety (low risk of hypoglycemia, small incidence of serious adverse events), decrease of blood pressure, lipids, biomarkers of CV risk, markers of chronic subclinical inflammation. In context of individual approach, therapy with GLP1 receptors agonists should be preferably used in early stages of type 2 diabetes mellitus, as second choice treatment after metformin, mainly in more obese patients with subclinical or clinical manifestations of atherosclerosis, but without symptoms of heart failure.

Key words: fixed combination – GLP1 receptors agonists – therapeutic place – type 2 diabetes mellitus

Základná charakteristika, diferenciácia a účinky agonistov GLP1 receptorov

Agonisty GLP1 (Glucagon-Like Peptid/glukagonu podobného peptidu) receptorov nie sú degradované enzýmom dipeptidyl-peptidáza 4 (DPP4), viažu sa na receptory GLP1 a spôsobujú ich aktiváciu. Po ich podaní dochádza až k 5-násobnému zvýšeniu cirkulujúcich hladín aktívneho GLP1, ktorý sa produkuje v endokrinných L-bunkách tenkého a hrubého čreva v rámci odpovede na perorálne prijatie potravy. GLP1 má 2 bioaktívne formy: GLP1 (7–37) a GLP1 (7–36) amid. Obe formy majú podobnú biologickú aktivitu, hlavná cirkulujúca forma je GLP1 (7–36) amid.

V tab. 1 je diferenciácia agonistov GLP1 receptorov podľa chemickej štruktúry, farmakokinetického profilu

a podľa vplyvu na evakuáciu žalúdka, glykémiu nalačno (Fasting Postprandial Glucose – FPG) a postprandiálnu glykémiu (PPG) [1,2].

Ako prvý agonista GLP1 receptorov, ktorý prišiel do klinickej praxe najprv v USA a potom postupne v iných aj európskych krajinách (medzi nimi aj na Slovensku) bol **exenatid**. Exenatid je syntetická verzia exendinu 4, ktorý bol izolovaný zo slín kôrnatca jedovatého (*Helderma suspectum*). Exenatid sa skladá z 39 aminokyselín, je z 53 % homológny s natívnym GLP1. Biologický polčas exenatidu je 2,4 hod. Podľa farmakokinetického profilu sa zaraďuje medzi krátkodobo pôsobiace agonisty GLP1 receptorov, podľa účinku na evakuáciu žalúdka, glykémiu nalačno (GNL) a PPG medzi prandiálne

agonisty GLP1 receptorov (výrazné spomalenie vyprázdňovania žalúdka, zníženie prevažne PPG a zníženie exkurzií postprandiálnej glykémie. Podáva sa 2-krát denne.

Lixisenatid, ktorý prišiel na slovenský trh v júni roku 2014, je podobne ako exenatid na exendíne 4 založený, krátkodobo pôsobiaci, prandiálny agonista GLP1 receptorov. Lixisenatid je zložený z 44 aminokyselín s amidáciou na C konci, je na asi 50 % homológny s natívnym GLP1. Po subkutánnom podaní biologický polčas je medzi 2,7–4,3 hod. Podáva sa 1-krát denne pred jedlom s najväčšou kalorickou hodnotou.

Medzi dlhodobo pôsobiace, non-prandiálne agonisty GLP1 receptorov, ktoré môžeme používať aj na Slovensku, zaradujeme **liraglutid** (podáva sa s.c.1-krát denne), **exenatid QW** a **dulaglutid** (podávajú s.c. 1-krát týždenne). Tieto preparáty pôsobia viac na glykémiu nalačno, sú o niečo účinnejšie na zníženie HbA_{1c}, majú relatívne malý vplyv na vyprázdňovanie žalúdka (ich anorektický účinok je sprostredkovaný prevažne pôsobením v centrálnom nervovom systéme). Pri ich podávaní je pozorovaný menší výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov v porov-

naní s krátkodobo pôsobiacimi agonistami GLP1 receptorov. Zaznamenaný však bol pri nich určitý, aj keď veľmi malý vzostup srdcovej frekvencie.

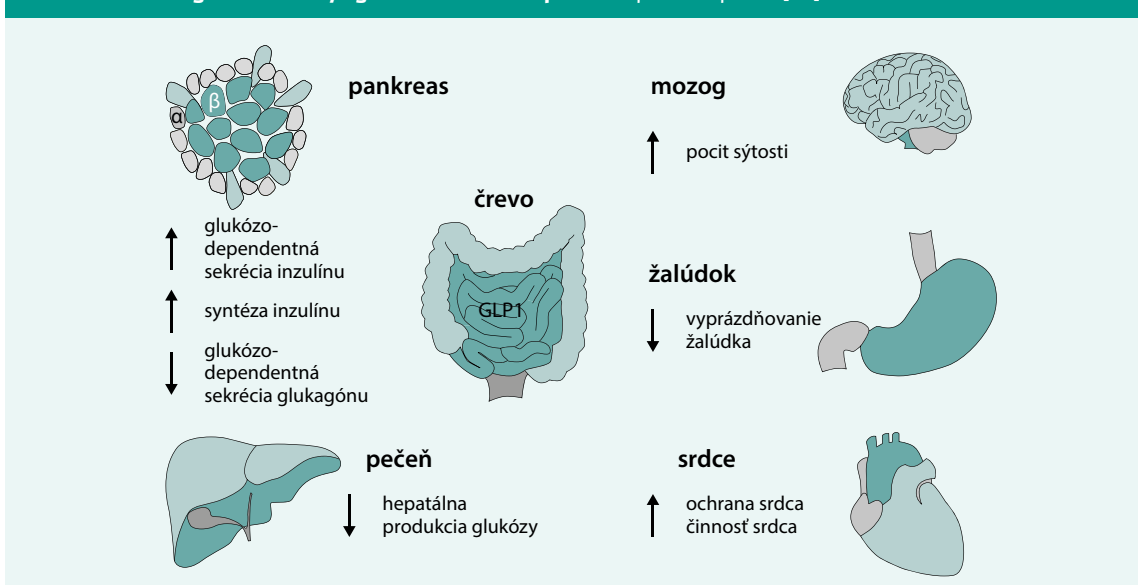
Výskum v oblasti agonistov GLP1 receptorov však neustále pokračuje a vo vývoji je viacero liekov z tejto skupiny (napr. efpeglenatid – podávanie 1-krát týždenne, ITCA-650 – podávanie 1-krát mesačne) a iné [3,4].

Agonisty GLP1 receptorov účinkujú vo viacerých orgánoch. Na schéme 1 sú uvedené multiorgánové účinky agonistov GLP1 receptorov. Najdôležitejším fyziologickým účinkom GLP1 je regulácia postprandiálnej glukózovej homeostázy (**pankreatické účinky**). Tento účinok je sprostredkovaný receptorom pre GLP1, ktorý je exprimovaný najmä na povrchu A-buniek a B-buniek Langerhansových ostrovcí pankreasu. GLP1 stimuluje glukózou navodenú sekréciu inzulínu. Naviazanie GLP1 na receptor, ktorý je umiestnený na bunkovej membráne B-buniek, vedie k následnej aktivácii adenylátcyklázy, čoho dôsledkom je akumulácia cyklického adenosínmonofosfátu (cAMP) v bunke, aktivácia proteínkinázy A, zvýšenie cytoplazmatickej koncentrácie Ca²⁺ a transport inzulínových sekréčných granúl smerom k bunkovej membráne. Táto opísaná kaskáda je prísne glukózodependentná, a preto nenastáva behom normálnych alebo nízkych koncentrácií glukózy. GLP1 tiež inhibuje postprandiálnu sekréciu glukagónu pri diabetes mellitus 2. typu (DM2T), výsledkom je strata fyziologickej supresie postprandiálnej sekrécie glukagónu s následnou zvýšenou glukoneogenezou v pečeni, ktorá ovplyvňuje bazálnu aj prandiálnu glykémiu a aj spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka (**hepatálne, gastrointestinálne účinky**). Reguluje tiež príjem potravy zvýšením pocitu sýtosti (**centrálne účinky**) [5]. Stimulujú natriurézu, čím prispievajú k normalizácii tubuloglomerulárnej spätnej väzby, čo má za následok spomalenie progresie nefropatie (**renálne**

Tab. 1. Diferenciácia agonistov GLP1 receptorov.
Upravené podľa [23–25]

podľa štruktúry	založené na báze GLP1 založené na báze exendínu 4
farmakokinetického profilu	krátkodobo účinkujúce dlhodobo účinkujúce
podľa účinku na evakuáciu žalúdka, FPG a PPG	prandiálne – výrazné spomalenie vyprázdňovania žalúdka a prevaha redukcie PPG non-prandiálne – mierne ovplyvnenie vyprázdňovania žalúdka a prevaha redukcie FPG

Schéma 1. Multiorgánové účinky agonistov GLP1 receptorov. Upravené podľa [26]



účinky). Intenzívne sa študuje aj otázka **kardiovaskulárnych efektov** GLP1. Podávanie GLP1 agonistov vedie k celému spektru pozitívnych vplyvov na cievnu a srdcovú funkciu [6]. Účinky sú veľmi podobné efektom exogénneho GLP1. Podanie exenatidu pred experimentálnym vyvolaním ischémie u prasacieho modelu viedlo k zmenšeniu veľkosti infarktového ložiska a k prevencii zhoršenia systolickej a diastolickej funkcie [7]. Podobné účinky malo aj podanie liraglutidu [8]. Prvou klinickou štúdiou, ktorá preukázala zmenšenie infarktového ložiska po podaní GLP1 agonistu u ľudí, bola Lonborgova štúdia, v ktorej bol pacientom so STEMI infarktom myokardu podávaný intravenózne exenatid [9].

V súčasnosti máme k dispozícii výsledky 2 veľkých randomizovaných štúdií s agonistami GLP1 receptorov s preukázaným kardiovaskulárnym protektívnym účinkom (LEADER s liraglutidom, SUSTAIN-6 so semaglutidom) [10,11]. V štúdiu EXSCAL (v ktorej bol testovaný efekt exenatidu QW v dávke 2 mg podávanej raz týždenne ako prídavnej liečby k predchádzajúcej anti-diabetickej liečbe v porovnaní s placebo) bolo pozorované zníženie primárneho kompozitného výsledku o 9 %, čo bolo na hranici štatistickej významnosti ($p = 0,06$) [12].

Napriek hraničnému efektu liečby na primárny kompozitný výsledok, celková mortalita bola znížená o 14 % ($p = 0,02$). Mechanizmus KV protektivity agonistov GLP1 receptorov nie je známy, ale dáva sa do súvislosti hlavne s ovplyvnením patogenetických mechanizmov aterosklerózy. Aktivácia GLP1 o receptorov v endotelových bunkách, bunkách hladkých svalov cievnej steny, makrofágoch a trombocytoch pravdepodobne priaznivo ovplyvňuje priamo proces aterogenézy na rôznych úrovniach [13,14]. Dokázaný bol tiež nefroprotektívny efekt liraglutidu a semaglutidu v oboch štúdiách.

Zistené boli tiež viaceré **neuroprotektívne účinky** GLP1 pri degeneratívnych neurologických ochoreniach ako je Parkinsonova alebo Alzheimerova choroba, aj keď zatiaľ len v animálnych štúdiách. Experimenty na zvieratách ukázali, že GLP1 zvyšuje počet B-buniek, a to znížením apoptózy, ale aj stimuláciou neoproliferácie B-buniek z buniek pankreatických ductov [15].

Miesto agonistov GLP1 receptorov v liečbe DM2T

V tab. 2 a tab. 3 sú uvedené možné dôvody na uprednostnenie liečby agonistami GLP1 receptorov. Možné nevýhody liečby týmito preparátmi sú zhrnuté v tab. 4.

Podľa Európskej liekovej agentúry (European Medicines Agency – EMA) sú agonisty GLP1 receptorov určené na liečbu dospelých pacientov s DM2T na dosiahnutie glykemickej kontroly v kombinácii s perorálnymi liekmi znižujúcimi glykémiu a/alebo bazálnym inzulínom, keď tieto spolu s diétou a cvičením, neposkytujú adekvátnu glykemickú kontrolu. Ak je metformín kontraindikovaný alebo sú prítomné jeho nežiaduce účinky, možno použiť agonistov GLP1 receptorov aj ako monoterapiu.

Podľa v súčasnosti platných indikačných obmedzení v Slovenskej republike pre agonistov GLP1 receptorov

hradená liečba sa môže indikovať u obéznych pacientov ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$, resp. $BMI > 35 \text{ kg/m}^2$ pri dulaglutide) s DM2T v kombinácii s metformínom alebo v kombinácii s metformínom a sulfonfylmočovinou, ak predchádzajúca minimálne polročná liečba maximálnymi tolerovanými dávkami perorálnych anti-diabetík nevedla k uspokojivej metabolickej kompenzácii ($HbA_{1c} > 7\%$ DCCT) [16].

Aktuálne odporúčania v liečbe DM2T sú charakterizované odklonom od „glukocentrického“ prístupu k liečbe, k prístupu, ktorý preferuje výber farmák podľa klinických charakteristík pacienta a dokázaných benefitov/rizík jednotlivých farmák.

V porovnaní so štúdiou UKPDS, v ktorej išlo o novodiagnostikovaných diabetikov 2. typu bez kardiovaskulárneho ochorenia (KVO), v štúdiách LEADER, SUSTAIN-6 boli zaradení pacienti s DM2T buď už s prítomným KVO, alebo s vysokým KV rizikom so súčasne veľmi dobrou antihypertenzívnou, hypolipidemickou a antiagregačnou liečbou. Presvedčivé výsledky štúdií LEADER, SUSTAIN-6 už viedli k úprave viacerých národných aj medzinárodných odporúčaní na liečbu DM2T. Dochádza k rozšíreniu indikácií liečby liraglutidom ako anti-diabetika na prevenciu KV príhod aj progresiu nefropatie. Odporúčané je používanie

Tab. 2. Možné dôvody na uprednostnenie liečby agonistami GLP1 receptorov. Upravené podľa [1]

účinnosť	celkové ovplyvnenie glukózovej triády
vplyv na telesnú hmotnosť	zníženie
KV protektivita	spomalenie progresie nefropatie – liraglutid, semaglutid
ochrana funkcie B-buniek	

Tab. 3. Možné dôvody na uprednostnenie liečby agonistami GLP1 receptorov. Upravené podľa [2]

bezpečnosť	nízke riziko hypoglykémie
	nízky výskyt závažných nežiaducich účinkov
zníženie	krvného tlaku
	lipidov
	biomarkerov KV rizika
	markerov chronického subklinického zápalu

Tab. 4. Možné nevýhody liečby agonistami GLP1 receptorov

gastrointestinálne nežiaduce účinky	
zvýšená incidencia akútnych žlčnícových ochorení	cholelitiáza, akútna cholelitiáza (štúdie LEADER)
vzostup srdcovej frekvencie	pri dlhodobom pôsobiacich
cena	

agonistov GLP1 receptorov aj vo včasných štádiách DM2T, hneď po metformíne, hlavne u obéznejších pacientov so subklinickými až klinickými prejavmi aterosklerózy, ale zatiaľ bez prejavov srdcového zlyhávania [13,14].

Najnovší konsenzuálny terapeutický algoritmus Slovenskej diabetologickej spoločnosti (SDS) pre DM2T zdôrazňuje, že u pacientov s prítomným KVO alebo prekonanou KV príhodou, prejavmi srdcového zlyhávania či nefropatiou, by mal byť v liečbe zvažovaný liraglutid alebo empagliflozín (schéma 2 a schéma 3) [17].

Najnovšie štandardy Americkej diabetologickej asociácie (American Diabetes Association – ADA) z roku 2018 uvádzajú, že u pacientov s prekonanou KV príhodou, resp. preukázaným aterosklerotickým KVO sa odporúča použitie liraglutidu, (alebo empagliflozínu), keďže preukázali zníženie KV mortality a celkovej mortality, ak sa použili ako prídavná liečba k bežnej starostlivosti [18]. Z patofyziologického, ale aj z klinického hľadiska sa zdá byť výhodná

aj kombinácia agonistov GLP1 receptorov s inhibítorom SGLT2 (na Slovensku zatiaľ nie je možná) [19,20].

Fixná kombinácia agonistov GLP1 receptorov s inzulínom v liečbe DM2T

Kombinácia GLP1 agonistov s bazálnym inzulínom má aditívny účinok na zníženie glykemických parametrov (bazálny inzulín ovplyvňuje hlavne glykémie nalačno a GLP1 agonista postprandiálne glykémie), pri nižšej dávke inzulínu, bez zvýšeného rizika hypoglykémie. Minimalizovaný je tiež vzostup hmotnosti pri tejto kombinácii [21,22]. Európska lieková agentúra (EMA) ako prvú fixnú kombináciu agonistu GLP1 receptorov s bazálnym inzulínom schválila fixnú kombináciu inzulínu degludek s liraglutidom. Na klinickom trhu (zatiaľ nie na Slovensku) je aj fixná kombinácia inzulínu glargín s lixisenatidom. Podľa EMA sú fixné kombinácie inzulínu degludek s liraglutidom, resp. inzulínu glargín s lixise-

Schéma 2. Klinické kategórie pre výber vhodnej farmakologickej liečby DM2T v zmysle EBM dôkazov (prítomné kardiovaskulárne ochorenia). Upravené podľa [17]

	farmakum	MET	SU	aPPAR γ	iDPP4	aGLP1R	iSGLT2	INZ	
prekonaná KV príhoda s cieľom redukcie mortality	vhodnosť		väčšina	rosiglitazón		liraglutid semaglutid exenatidQW	empagliflozín		poznámky preferovaný výber SGLT2: empagliflozín agonisty GLP1R: liraglutid
	použitia		glikazid MR	pioglitazón					
srdcové zlyhávanie	farmakum	MET	SU	aPPAR γ	iDPP-4	aGLP-1R	iSGLT-2	INZ	poznámky preferovaný výber SGLT2: empagliflozín, kanagliflozín
	vhodnosť		väčšina		saxagliptín (alogliptín)		empagliflozín kanagliflozín		
prekonaná CMP	farmakum	MET	SU	aPPAR γ	iDPP-4	aGLP-1R	iSGLT-2	INZ	poznámky preferovaný výber agonisty GLP1R: semaglutid, liraglutid
	vhodnosť					semaglutid liraglutid			
ochorenie periférnych artérií	farmakum	MET	SU	aPPAR γ	iDPP-4	aGLP-1R	iSGLT-2	INZ	poznámky preferovaný výber agonisty GLP1R: semaglutid, liraglutid
	vhodnosť					semaglutid liraglutid	kanagliflozín		

áno, však bez dôkazu benefitu alebo rizika
áno, s dôkazom morbiditno-moralitného benefitu
nie, liečba predstavuje skôr riziko

MET – metformín
 aGLP1R – agonista GLP1 receptorov
 iSGLT2 – inhibitor SGLT2 kontransportu
 aPPAR γ – PPAR γ agonista (litolizón)
 iDPP4 – DPP4 inhibitor (gliptín)
 SU – sulfonylurea
 INZ – inzulín

Schéma 3. Možnosť a benefit použitia antidiabetík podľa eGF (redukcia progresie nefropatie). Upravené podľa [17]

eGF (ml/min/1,73 m ²)	MET	SU	aPPAR γ	DPP4i	aGLP1R	SGLT2i	INZ	
> 60					liraglutid semaglutid	empagliflozín kanagliflozín		* Linagliptín bez redukcie dávky. Sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, alogliptín redukcia dávky na 50 %. ** Linagliptín bez redukcie dávky. Vildagliptín, saxagliptín redukcia dávky na 50 %. Sitagliptín, alogliptín redukcia dávky na 25 %. D – dapagliflozín E – Empagliflozín – nemá sa začať podávať. Ak sa už podával neprekračovať dávku 10 mg. K – Kanagliflozín – nemá sa začať podávať. Ak sa už podával neprekračovať dávku 100 mg G – iba gliquidón
45–60	max. dávka 2 000 mg/deň			*	liraglutid semaglutid	E, K, D		
30–45	max. dávka 1 000 mg/deň			*	liraglutid semaglutid			
15–30		G		**				
< 15			> 4 ml/min pioglitazón	**				

áno, alebo za určitých okolností
áno, spomaľuje progresiu nefropatie
nie

natidom určené k liečbe dospelých diabetikov 2. typu s cieľom zlepšiť glykemickú kontrolu v kombinácii s perorálne podávanými liekmi na zníženie hladiny glukózy, keď tieto lieky samotné alebo v kombinácii s bazálnym inzulínom neposkytujú dostatočnú glykemickú kontrolu [17].

Literatúra

1. Meier JJ. Differentiation of GLP-1 receptor agonist. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(12): 728–742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>>.
2. Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther*. 2013; 30(2): 81–101. Dostupné z DOI: <<http://doi: 10.1007/s12325-013-0009-4>>.
3. Uličiansky V, Schroner Z, Némethyová Z et al. Personalizovaná medicína v kontexte odporúčaní ADA/EASD 2015. *Forum Diab* 2015; 4(2): 102–118.
4. Schroner Z, Uličiansky V. Multiorgánové benefity agonistov GLP-1 analógov. *Interná Med* 2015; 15(4): 175–177.
5. Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006; 368(9548): 1696–1705. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)69705-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(06)69705-5)>.
6. Ban K, Kim KH, Kelbaek H et al. Glucagon-like peptide-1 (9–36) amide-mediated cytoprotection is blocked by exendin (9–39) yet does not require the known GLP-1 receptor. *Endocrinology* 2010; 151(4): 1520–1531. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1210/en.2009-1197>>.
7. Timmers L, Henriques JP, deKleijn DP et al. Exenatide reduces infarct size and improves cardiac function in a porcine model of ischemia and reperfusion injury. *J Am Col Card* 2009; 53(6): 501–510. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2008.10.033>>.
8. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/db08-1193>>.
9. Lonborg J, Vejlstup N, Kelbaek H et al. Exenatide reduces reperfusion injury in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33(12): 1491–1499. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehr309>>.
10. Marso SP, Daniels GH, Brown-Frandsen K et al. Liraglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(4): 311–322. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1603827>>.
11. Marso SP, Bain SC, Consoi A et al. Semaglutide and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2016; 375(19): 1834–1844. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1607141>>.
12. Holman RR et al. [EXSCEL Study Group]. Effect of once-weekly exenatide on cardiovascular outcomes in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377(13): 1228–1239. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1612917>>.
13. Haluzík M, Schroner Z. Liečba založená na účinku inkretínov a kardiovaskulárne riziko. In: Haluzík M, Schroner Z, Mráz, M et al. Antidiabetiká a kardiovaskulárne riziko. SchronerMed: Košice 2017. ISBN: 978-80-8129-073-2.
14. Tkáč I. Miesto agonistov GLP-1 receptorov a inhibítorov SGLT2 v modernej liečbe diabetu 2. typu. *Diabetes a obezita* 2017; 17(34): 17–24.
15. Gallwitz B. Extra-pancreatic effects of incretin-based therapies. *Endocrine* 2014; 47(2): 360–371. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12020-014-0223-0>>.
16. Schroner Z. GLP1 analógy – vhodná terapeutická voľba u obéznych pacientov s DM 2. typu. *Forum Diab* 2016; 5(1): 25–28.
17. Martinka E, Uličiansky V, Mokáň M et al. Konsenzuálne terapeutické odporúčanie Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diabetes mellitus 2. typu (2018). *Diabetes a obezita* 2018; 18(35): 9–42.
18. [American Diabetes Association]. Standards of Medical Care in Diabetes 2018. *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S73-S85. <https://doi.org/10.2337/dc18-S008>.
19. Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI et al. Consensus Statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the Comprehensive Type 2 Diabetes Management Algorithm – 2017 Executive Summary. *Endocr Pract* 2017; 23(2): 207–238. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP161682.CS>>.
20. DeFronzo RA. Combination therapy with GLP-1 receptor agonist and SGLT2 inhibitor. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(10): 1353–1362. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12982>>.
21. Kapitza CH, Bode B, Ingwersen SH et al. Preserved pharmacokinetic exposure and distinct glycemic effects of insulin degludec and liraglutide in IDegLira, a fixed-ratio combination therapy. *J Clin Pharm* 2015; 55(12): 1369–1377. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/jcph.549>>.
22. Schroner Z, Uličiansky V. Nová fixná kombinácia inzulínu degludec s GLP-1 analógom liraglutidom – klinické skúsenosti a ich implikácia do klinickej praxe. *Diabetes a obezita* 2015; 15(30): 39–42.
23. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01560.x>>.
24. Meier JJ. GLP-1 receptor agonists for individualized treatment of type 2 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2012; 8(12): 728–742. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1038/nrendo.2012.140>>.
25. Horowitz M, Rayner CK, Jones KL. Mechanisms and clinical efficacy of lixisenatide for the management of type 2 diabetes. *Adv Ther* 2013; 30(2): 81–101. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s12325-013-0009-4>>.
26. Baggio LL, Drucker DJ. Biology of incretins: GLP-1 and GIP. *Gastroenterology* 2007; 132(6): 2131–2157. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2007.03.054>>.

doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.

✉ zbynek.schroner@gmail.com

SchronerMED, s.r.o., interná a diabetologická ambulancia
Košice, Slovenská republika

Doručeno do redakce 12. 9. 2018

Přijato po recenzii 31. 1. 2019