

Nové možnosti farmakoterapie diabetu

T. Edelsberger

Diabetologická ambulance, Krnov

Souhrn

Článek přináší aktuální přehled o současných a perspektivních možnostech farmakologické léčby diabetes mellitus. Nové patofyziologické poznatky z posledních desetiletí podnítily snahy o nalezení farmak, která by byla schopna příznivě ovlivnit nově objevené abnormality glukózového metabolismu a podílet se svým působením na terapii diabetu. Některé z těchto léků jako inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) nebo agonisté glucagon-like peptidu 1 (GLP-1) jsou již s úspěchem používány, další z nich čekají na uvedení na trh (inhibitory SGLT-2 glifloziny), případně teprve procházejí stadiem klinického testování.

Klíčová slova

diabetes mellitus – anti-diabetika – farmakoterapie diabetu

New pharmacotherapy of diabetes

Abstract

The article presents an overview of current and prospective pharmacological therapy of diabetes mellitus. New pathophysiological findings over the last decade have instigated efforts to find drugs that would be able to positively affect the newly discovered abnormalities in glucose metabolism and contribute to its impact on the treatment of diabetes. Some of these drugs, such as inhibitors of dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4) or glucagon-like peptide 1 (GLP-1) agonists, have been used successfully, and the others are waiting to be launched (SGLT-2 inhibitor – dapagliflozin) or are undergoing different stages of clinical testing.

Keywords

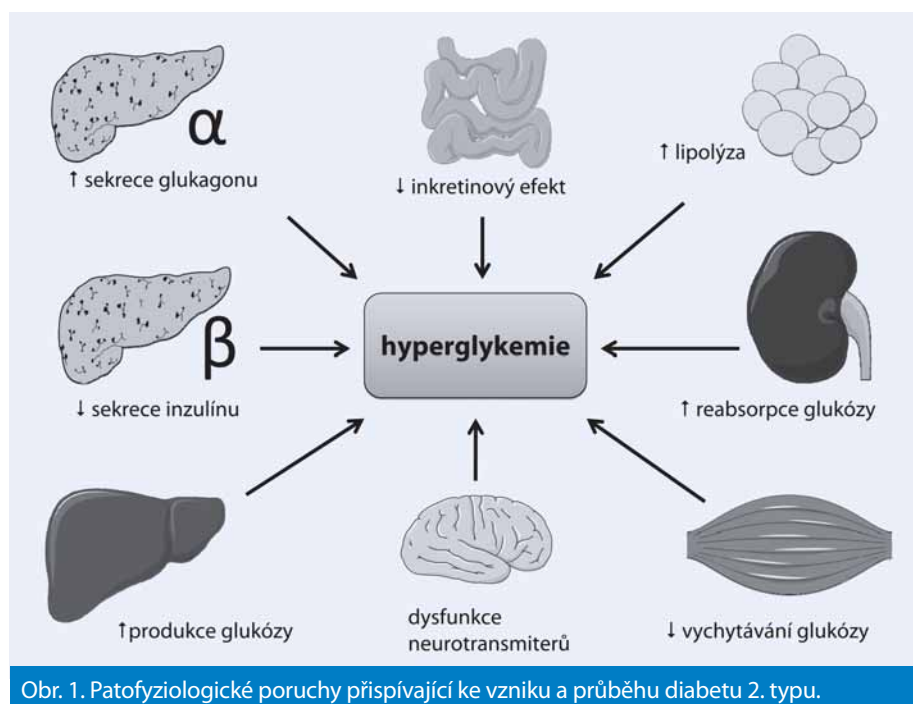
diabetes mellitus – anti-diabetics – pharmacotherapy

Léčit diabetes je na první pohled ohromně snadné. Stačí pouze dosáhnout a udržet normoglykemii. Ve skutečnosti se ovšem problematika léčby diabetu jeví čím dál komplexnější, a to zejména kvůli značné heterogenitě diabetické populace. Pacienti s diabetem se liší věkem, trváním nemoci, somatotypem a v celé velké řadě dalších přidružených faktorů a komorbidit. Z toho plyne, opíraje se o poznatky z nedávných let, zcela zásadní nutnost přizpůsobit léčbu diabetu potřebám konkrétního pacienta. Jinými slovy – co je vhodné pro jednoho, nemusí být to pravé pro jiného. Dalším faktorem přispívajícím k současnému rozvoji anti-diabetické terapie patří několik dalších, v posledních letech objevených či spíše znovuobjevených patofyziologických mechanismů, které upřesňují naše chápání diabetu jakožto nemoci propojující téměř všechny orgánové systémy lidského těla (obr. 1).

Přestože klíčové postavení patří i nadále porušené sekreci inzulínu v beta-buňkách pankreatu a jaterní inzulínové rezistenci, klinický obraz diabetu 2. typu by nebyl v takové míře vyjádřen bez dalšího přispění dysbalance

tzv. enteroinzulární osy probíhající mezi endokrinně aktivními buňkami v gastrointestinálním traktu a pankreatem (tzv. inkretinový

efekt), zvýšené sekrece glukagonu či zvýšené reabsorpce glukózy v ledvinách. Tyto nové patofyziologické dráhy samozřejmě podní-



Obr. 1. Patofyziologické poruchy přispívající ke vzniku a průběhu diabetu 2. typu.

tyly i snahy o nalezení farmak, která by byla schopna příznivě ovlivnit zmíněné abnormality a přispět svým antidiabetickým efektem k terapii cukrovky. Některé z těchto léků, jako jsou inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4) či agonisty glucagonu-like peptidu 1 (GLP-1), již s úspěchem používáme v léčbě diabetu i v ČR, další z nich čekají na uvedení na trh (glifloziny) či teprve procházejí stadiem klinického zkoušení.

Novinky v léčbě inzulinem

Na rozdíl od vsudypřítomné digitalizace probíhající ve všech odvětvích našeho života prožíváme z hlediska inzulinové léčby spíše dobu „analogovou“. Pokroky v molekulární biochemii a v technologických možnostech průmyslové farmaceutické výroby umožňují upravovat molekuly téměř dle libosti. Umožňují tak i vylepšení jejich léčebných vlastností, v případě inzulinu zejména rychlost a rovnoměrnost vstřebávání. Analoga inzulinu však představují mnohem více než jen důkaz dovednosti farmaceutů, jak si „pohrát“ s molekulou inzulinu. Zvláště pro pacienty s diabetem 1. typu znamenají tyto inzuliny obvykle významné zlepšení kontroly diabetu, ale také kvality života. Krátkodobá analoga (lispro, aspart a glulisin) mnohem přesněji napodobují křivku vylučování vlastního inzulinu, což umožňuje ve srovnání se staršími typy inzulinu účinnější redukci vzestupu krevního cukru po jídle a zároveň větší flexibilitu pacientů s aktivním a nepravidelným způsobem života. Dlouhodobá analoga (glargin, detemir) zase vykazují postupné, stabilnější uvolňování, nižší variabilitu účinku a menší výskyt hypoglykemií.

Přestože zmíněná – a v léčbě diabetu již etablovaná krátce i dlouhodobě působící – analoga inzulinu mají ve srovnání s humánními inzuliny řadu předností, snaží se farmaceutický průmysl o vývoj dalších analog, která by se svými farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnostmi co nejvíce přiblížila k „ideálnímu“ inzulinu. Nejdále v preklinickém, resp. klinickém výzkumu pokročil inzulin *degludec*, který se může pochlubit velkým množstvím dat ze studií fáze III (program klinických studií BEGIN). Degludec lze vzhledem k profilu účinku skutečně označit za „bezvrcholový“ inzulin zajišťující setrvalý 24hodinový účinek. Při aplikaci jednou denně dochází v průběhu několika dní k ustálené hladině (steady-state) degludecu v těle. Biochemicky jde o acylový bazální inzulin s protražovanou absorpcí, která je způsobena formováním multihexamerových řetězců v místě aplikace. Z klinického

pohledu bude pravděpodobně největší výhodou redukce nočních hypoglykemií stejně tak jako určitá míra flexibility doby podávání na straně pacienta [2,3].

Dalším dlouhodobě účinkujícím analogem inzulinu je molekula s označením LY2605541. Publikovaná data ze studií fáze II srovnávající LY2605541 s inzulinem glargin prokazují u diabetu 1. i 2. typu nadějně výsledky ve smyslu dosažení glykemické kontroly a redukce hypoglykemických epizod. Komplexní pohled na tento nový bazální analog inzulinu přinesou až výsledky výzkumného programu IMAGINE, který prozatím probíhá. Jedná se o PEGylovaný inzulin lispro – na aminokyselinu lyzin v pozici B28 molekuly inzulinu je kovalentně navázaný polyetylglykol o velikosti 20 kDa. Tato modifikace, která vede k větší hydrodynamické velikosti molekuly inzulinu LY2605541, zajišťuje prodlouženou absorpci, redukuje clearance z organismu a zajišťuje 24hodinový účinek při podávání jednou denně. Z hlediska patofyziologického může mít klinický význam zřetelná jaterní orgánová preference účinku této molekuly inzulinu [4–7].

U krátkodobých analog inzulinu je snahou ještě výraznější urychlení nástupu účinku, který by lépe kopíroval fyziologickou křivku sekrece inzulinu. Zajímavým řešením tohoto problému se jeví současná injekce rekombinantní humánní hyaluronidázy (rHuPH20), která ve studii akcelerovala farmakokinetický i farmakodynamický účinek všech tří krátkodobých analog (lispro, aspart, glulisin) [8].

Nadále se hledají i neinvazivní alternativy k injekčně podávanému inzulinu. Největší naděje se upírají k inhalačně aplikované formě inzulinu. Publikovaná data o inzulinu *Technosphere* (inhalační prášek) naznačují možnost jeho použití u pacientů s diabetem 2. typu především k ovlivnění postprandiálních hyperglykemií, a to dokonce i u pacientů s astmatem současně užívajících inhalační kortikoidy či betamimetika. Dalším zajímavým zjištěním je příznivý účinek inhalačního inzulinu na hladinu volných mastných kyselin a supresi glukagonu. Perorálně podávaný inzulin *ORMD 0801* podávaný ve formě kapslí s použitím speciální technologie usnadňující vstřebávání střevem vstupuje do fáze II klinických studií u pacientů s diabetem 1. i 2. typu [9,10].

Umělá slinivka (arteficiální pankreas)

Myšlenka umělé slinivky není vůbec nová. Již v minulém století byl k dispozici přístroj

schopný dávkovat inzulin a zároveň analyzovat vnitřní prostředí pacienta zvaný *Biostator*, který však nebyl kvůli svým rozměrům použitelný pro běžný život. Miniaturizace a moderní technologie dnes nabízí mnohem odolnější a praktičtější přístroje schopné vytvořit základ budoucího umělého pankreatu. Dvě potřebné součásti takové uzavřené smyčky (**closed-loop**) samostatně regulující dodávku inzulinu do těla diabetika 1. typu již máme k dispozici (inzulinová pumpa, resp. kontinuální monitor glykemie). Nejmodernější modely z obou těchto skupin jsou dostatečně výkonné i spolehlivé zároveň, ovšem pouze pod bdělou kontrolou pacienta a/nebo jeho lékaře. Zdánilivě jednoduchý „třetí element“, tj. algoritmus neboli software řídící a propojující oba přístroje, nebylo lehké vytvořit. Předpokládaná spolehlivost tohoto arteficiálního pankreatu dospěla (alespoň dle rozhodnutí výrobců a zkoušejících) do takového stadia, že začali s umělou slinivkou provádět i klinické studie. Prozatímní výsledky jsou docela slibné, a to při testování arteficiálního pankreatu jak u dospělých, tak i dětské populace (obr. 2) [11,12].

Inkretinová léčba

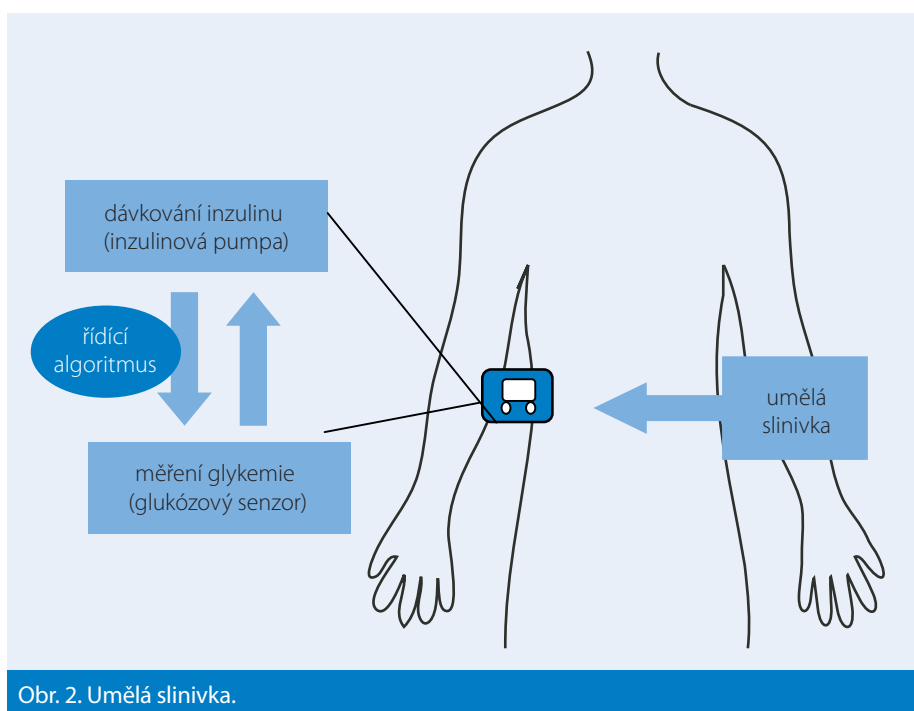
Jako inkretiny se označují polypeptidické hormony složené z několika desítek aminokyselin s velmi krátkým biologickým poločasem, které se vytvářejí ve stěně trávicího ústrojí v enteroendokrinních K a L buňkách jako reakce na požití potravy. Nejznámějšími a nejvíce prozkoumanými inkretiny jsou glucagon-like peptid 1 (GLP-1) a glucose-dependent insulinotropic polypeptid (GIP), přičemž léčebné využití je prozatím svázáno pouze s prvním z nich. Nejvýznamnější působení inkretinů v lidském těle spočívá v regulaci hladiny krevního cukru – glukózy – ovlivněním sekrece inzulinu ze slinivky břišní. Mezi další funkce inkretinů patří postprandiální (po jídle) potlačení sekrece glukagonu a ovlivnění vyprazdňování žaludku. GLP-1 prokazatelně zpomaluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje citlivost beta-buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu sekrece inzulinu (obnovuje nejrychlejší tzv. první fázi inzulinové sekrece chybějící u osob s diabetem), snižuje sekreci glukagonu, a tím i výdej glukózy hepatocyty, a potlačuje chuť k jídlu. Svým komplexním účinkem tak ovlivňuje postprandiální glykémii i glykémii nalačno. Hladiny GLP-1 v krvi nalačno jsou relativně nízké, po požití potravy však prudce narůstají v důsledku nervových signálů a zároveň přímého stimulačního účinku potravy

na buňky střevní sliznice. Důležitou skutečností je, že účinek GLP-1 na sekreci inzulínu je tzv. glukózodependentní. To znamená, že se neprojevuje při normálních nebo snížených hladinách glykémie a vymizí i při poklesu postprandiální glykémie na normální hodnotu. Princip fungování inkretinového systému publikoval poprvé již v roce 1964 Elrick, který dokázal, že perorální podání glukózy má za následek mohutnější inzulínovou sekreční odpověď ve srovnání se stejným množstvím glukózy podané intravenózně. To vedlo k objevu obou zmíněných střevních hormonů, které jsou zodpovědné za většinu tzv. inkretinového účinku. K rozvoji léčebného uplatnění inkretinů v léčbě cukrovky vedlo zejména zjištění, že u pacientů s diabetem 2. typu jsou na rozdíl od zdravých lidí koncentrace GLP-1 sniženy, jeho účinek je nicméně zachován. Nevýhodou z hlediska terapeutického užití GLP-1 je však velmi krátký poločas účinku (pouze 2–7 min). Po intravenózním podání je totiž poměrně rychle degradován enzymem dipeptidyl-peptidázou-4 (DPP-4).

Z uvedeného vyplývá, že bylo nezbytné hledat možnosti, jak rozkladné působení tohoto enzymu obejít. První možností bylo najít molekuly, které budou vůči DPP-4 rezistentní a nebudou tak rychle podléhat rozkladu. Tyto látky se označují jako agonisté či analoga GLP-1. Druhým řešením je zablokovat degradační aktivitu enzymu DPP-4, který se tím pádem stane neškodným.

Agonisté (analoga) GLP-1

Jak jsem již zmínil, lze použitím zvířecích inkretinů či změnou molekuly GLP-1 dosáhnout prodloužení jeho účinku. Mezi představiteli této lékové skupiny agonistů (analog) GLP-1 dostupných i u nás patří exenatid, liraglutid a lixisenatid. Agonisté GLP-1 působí na pankreatický receptor pro GLP-1 a v lidském organismu účinkují stejně jako lidský hormon, na rozdíl od něj jsou však mnohem odolnější vůči působení DPP-4. Mezi nejčastější nežádoucí účinky agonistů GLP-1 patří nevolnost, zvracení a průjem. Při postupném zvyšování dávky se však toto riziko minimalizuje a jen zřídka vede k nutnosti vysazení medikace. Riziko hypoglykémie při léčbě GLP-1 agonisty je velmi malé, zvyšuje se pouze v kombinaci s léky ze skupiny derivátů sulfonylurey. Ve srovnání s jinými perorálními antidiabetiky či inzulínem však vede podávání analog GLP-1 k pozvolnému a konzistentnímu snížení tělesné hmotnosti (dosahujícímu obvykle



Obr. 2. Umělá slinivka.

3–5 kg), a to nezávisle na snížení hladin glykémie. Nadějně jsou i experimentálně potvrzené příznivé účinky analog GLP-1 na regeneraci beta-buněk, na snížení jejich apoptózy stejně tak jako na endoteliální a vaskulární dysfunkci [13].

Inhibitory DPP-4 (gliptiny)

Druhou skupinou léků využívajících inkretinový efekt k zvýraznění inzulínové sekrece a snížení hladin krevního cukru jsou inhibitory DPP-4 neboli gliptiny. Princip jejich působení spočívá v potlačení aktivity enzymu DPP-4, a tím v prodloužení biologického poločasu a zvýšení koncentrace vlastního aktivního GLP-1. Z hlediska vlivu na hmotnost mají DPP-4 inhibitory na rozdíl od analog GLP-1 efekt spíše váhově neutrální. Předností gliptinů je perorální podávání a velice nízká četnost nežádoucích účinků. Mezi inhibitory DPP-4 v současnosti dostupné i v ČR patří sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin a linagliptin. Gliptiny mají podobně jako předěšlá skupina agonistů GLP-1 své místo zejména v kombináční léčbě po boku metforminu, případně i v kombinaci s dalšími perorálními antidiabetiky či bazálními inzulíny.

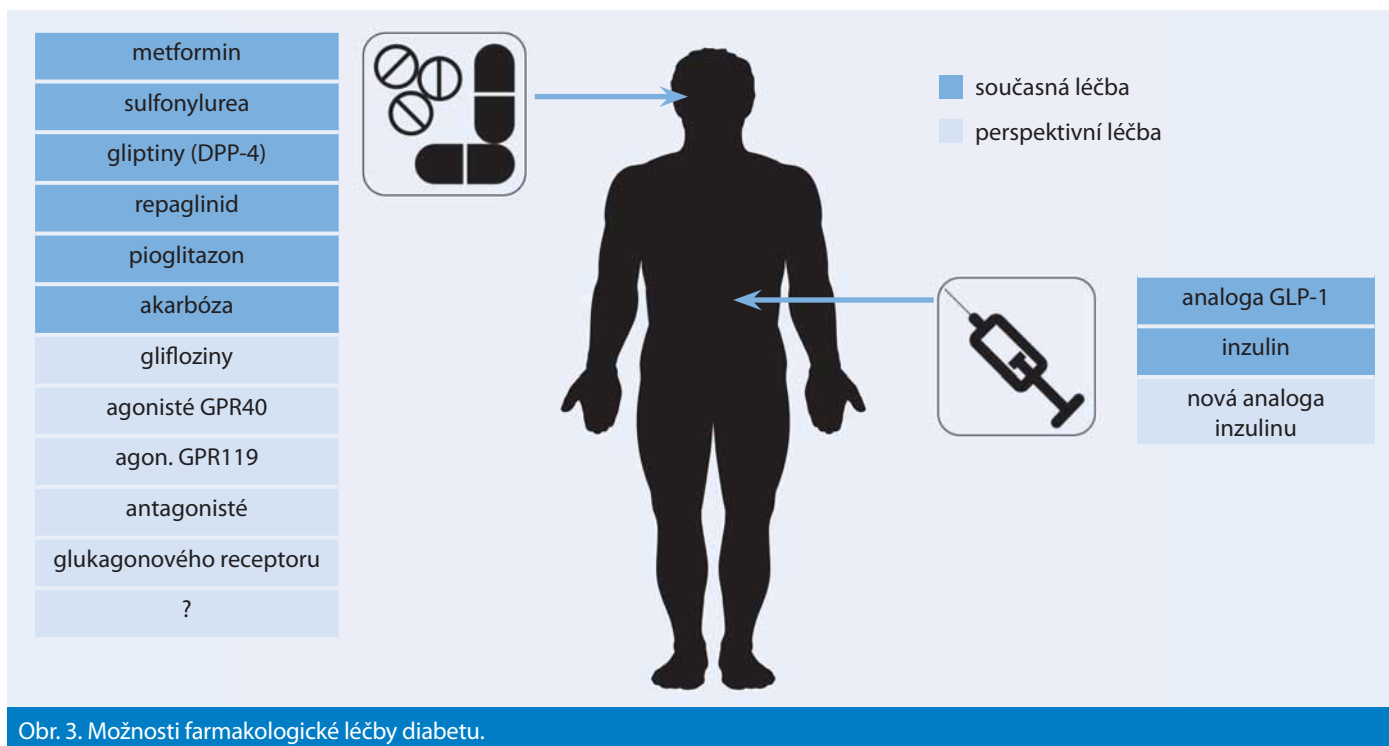
Agonisté receptoru GPR119

Úspěch léčby založený na inkretinovém efektu podnítl další výzkum zaměřený na propojení tenkého střeva a pankreatu. Protein s označením GPR119 je receptorem,

který je exprimován jak v pankreatu, tak i v endokrinně aktivních buňkách trávicího traktu. Aktivace GPR119 receptorů zvyšuje intracelulární akumulaci cyklického adenosinmonofosfátu (cAMP), která vede ke zvýšené glukózodependentní sekreci inzulínu z beta-buněk pankreatu, dále pak i ke zvýšenému uvolňování dobře známých inkretinových hormonů GLP-1, GIP a PYY (polypeptid YY). Kromě zmíněného zvýšení koncentrace cAMP byla po aktivaci GPR119 zaznamenána zvýšená sekrece inzulínu zprostředkovaná uzavřením ATP senzitivních K⁺ kanálů a následným otevřením napětově řízených kalciových kanálů. Do dnešních dnů bylo objeveno několik syntetických ligandů, které se váží k GPR119 receptoru a které ho aktivují a označují se jako agonisté GPR119. Preklinické a klinické studie provedené do současné chvíle oprávněně vytyčují tyto molekuly jako další nadějnou lékovou skupinu v léčbě diabetu 2. typu [14].

Agonisté receptoru GPR40

Mezi nejvýznamnější aktivátory inzulínové sekrece patří, jak je známo – kromě glykémie, inkretinů a dalších – i volné mastné kyseliny (VMK – free fatty acids), a to jak prostřednictvím intracelulárních signálních kaskád, tak i přes povrchové receptory GPR40 (G-protein – coupled receptor 40), které jsou zakódovány v genu nesoucím označení free fatty acid receptor 1 (FFAR1). V současné době již jsou ve stadiu preklinického a klinického testování.



Obr. 3. Možnosti farmakologické léčby diabetu.

vání malé, experimentálně vyvinuté molekuly imitující působení VMK na GPR40 receptory. Dostupné výsledky z těchto menších studií in vitro a in vivo na myších (resp. potkaních) modelech a ze studií fází I a II mluví o efektu agonistů GPR40 receptorů na zvýšení inzulinové sekrece, snížení lačné i postprandiální glykemie a glykovaného hemoglobinu [15].

Inhibitory SGLT2

Zcela nová, perspektivní třída perorálních antidiabetik, jejichž účinek je založen na inhibici selektivních inhibitorů glukózových transportérů SGLT2 (sodium glucose co-transporter), staví do pomyslného světla reflektorů ledviny. Až dosud se totiž považovaly spíše za oběť chronického působení hyperglykemie, nikoli za orgán aktivně se podílející na regulaci glukózové homeostázy. SGLT2 je hlavním transportérem zodpovědným za reabsorpci glukózy z glomerulárního filtrátu zpět do krevního oběhu. Inhibitory SGLT2 – glifloziny (podle hlavních představitelů dapagliflozinu, sergliflozinu, canagliflozinu a dalších) – působí jako **glukuretika**, která zbavují organismus nadbytečné glukózy prostřednictvím močových cest (podobně jako to činí diuretika v případě vody a minerálů), a sice zamezením aktivní reabsorpce glukózy v ledvinách, vyvolávají arteficiální glykosurii, a redukuje tak hlavní nežádoucí symptom diabetu – hyperglykemie.

Představa arteficiální glykosurie, kterou tyto léky vyvolávají, jako léčebného prostředku jistě

vyvolává řadu obav a rozpaků, podle dosavadních dat z klinických studií je však povaha nežádoucích účinků spojených s léčbou inhibitory SGLT2 nezávažná a jejich přínos pro pacienty s diabetem by měl vysoce převážovat rizika. Průvodním jevem podávání gliflozinů je navíc konstantní snížení hmotnosti, které se dosáhlo během poměrně krátké doby podávání (3–6 měsíců), obvykle kolem 2–3 kg. Tento hmotnostní úbytek lze dát do souvislosti s negativní energetickou bilancí dosaženou pomocí akcentované glykosurie (50–85 g glukózy v moči představuje 200–340 kcal denně). V monoterapii nebo po přidání k metforminu vedlo podávání dapagliflozinu během 3–6měsíční periody k signifikantnímu snížení krevního tlaku. Systolický tlak poklesl při dávce 10 mg dapagliflozinu denně o 3–5 mmHg, diastolický tlak o 2 mmHg bez patrných změn srdeční frekvence či výskytu kolapsových stavů. Tento nepatrný, ale zjevný antihypertenzní efekt lze dát do souvislosti se zvýšenou exkrecí natria provázející glykosurii. Zároveň zde může být patrný i efekt redukce hmotnosti již dříve popsany ve studiích zaměřených na hubnutí [15,16].

Další potenciální antidiabetika

Další rozvíjející se skupinou antidiabetik jsou **blokátory glukagonového receptoru**. Představitelé této skupiny s označením MK-0893 i LY-2409021 vedli ve srovnání s placebem u zdravých dobrovolníků i pacientů

s diabetem 2. typu k inhibici glukagonem podmiňené hyperglykemie i k poklesu glykovaného hemoglobinu bez zjevného ovlivnění reakce organismu na hypoglykemie [17–19].

Účinnost a bezpečnost pro léčbu diabetu 2. typu byla dále dokumentována po podávání **blokátoru receptoru chemokinu CCR2** (molekula nese označení CCX-140). Tato intervence vedla ve srovnání s placebem ke snížení hodnoty HbA_{1c} bez nežádoucího ovlivnění monocytů. Příznivé výsledky na míru zvýšení sekrece inzulinu beta-buňkou byly prokázány po aplikaci canakinumabu, resp. LY-2189102, což jsou **protilátky neutralizující efekt interleukinu-1beta** [20].

Další neprobádanou cestou vedoucí potenciálně k příznivému ovlivnění patofyziologických pochodů spojených s diabetem jsou **sirtuiny** – nitrobuňčné proteiny regulující řadu metabolických dějů včetně apoptózy a řízení energetické bilance buněk. Aktivace NAD-dependentní deacetylázy sirtuin-1 prostřednictvím působku s označením SRT-2104 vedla v experimentu ke zlepšení citlivosti na inzulin a akcentaci využití glukózy na periférii [21].

Již delší dobu se ví o antidiabetickém potenciálu aspirinu – kyseliny acetylsalicylové podávaného ve vysokých dávkách (4–7 g/den), které by vedly u lidí k neúměrnému riziku žaludečních vředů a s tím spojených krvácivých komplikací. Dimer kyseliny salicylové **salsalát**, ve světě dlouhá léta používaný zejména v léčbě revmatických onemocnění, je

ekvipotentním inhibítorem NF- κ B, ve srovnání s aspirinem však představuje minimální riziko gastrointestinálního krvácení. Recentní randomizovaná, placebem kontrolovaná studie prokázala účinnost i dobrý bezpečnostní profil salátu u osob s prediabetem [22].

Randomizovaná studie prokázala účinek **diacereinu** (látka s protizánětlivými účinky, jejíž mechanismus účinku je blokáda interleukinu-1, proteinu účinkujícího v zánětlivém procesu včetně rozvoje osteoartrózy a jiných kloubních onemocnění) na zvýšení sekrece inzulínu a další metabolické parametry u osob s diabetem 2. typu [23].

Specifickou oblastí výzkumu je snaha o **imunomodulaci** autoimunitního procesu provázejícího rozvoj diabetu 1. typu. Publikovaná data prokázala zablokování aktivity T lymfocytů a zpomalení destrukce beta-buněk pankreatu po podávání abataceptu. Jiným přístupem je vakcinace (Bacillus Calmette-Guérin vakcína či plazmidová vakcína BHT-3021 založená na molekule proinzulínu), případně aplikace monoklonálních protilátek proti anti-CD3 nebo rekombinantní humánních protilátek anti-GD65 [24,25].

Závěr

Výčet aktuální i perspektivní farmakoterapie diabetu uvedený v tomto článku je skutečně pestrý (obr. 3). A to zdaleka není úplný. Zmínit by se dala ještě řada dalších perspektivních léků a lékových skupin, jejichž názvům rozumí zatím pouze hrstka zasvěcených, které však možná budou za pár let na pultech lékáren stejně běžné, jako je dnes třeba metformin. Spektrum možností léčby diabetu se v minulých letech významně rozšířilo a nejinak tomu bude i v letech příštích. Jaké místo si jednotlivé lékové skupiny a jejich konkrétní představitelé vybudují v oficiálních či individuálních algoritmech léčby diabetu každého lékaře, bude záležet především na jejich účinnosti a bezpečnosti. O co větší možnost volby budeme mít při výběru anti-diabetické léčby, o to více do popředí logicky opět vystoupí ono umění léčit. V tomto případě zvolit pro konkrétního pacienta s konkrétní kombinací charakteristik v konkrétním časovém období diabetu „to pravé“, v daný moment nejúčinnější a nejbezpečnější anti-diabetikum, resp. jejich kombinaci.

Literatura

- Zinman B, Philis-Tsimikas A, Cariou B et al. Insulin degludec versus insulin glargine in insulin-naive patients with type 2 diabetes: a 1-year, randomized, treat-to-target trial (BEGIN Once Long). *Diabetes Care* 2012; 35: 2464–2471. doi: 10.2337/dc12-1205.
- Gough SC, Harris S, Woo V et al. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes Obes Metab* 2012; 15: 301–309. doi: 10.1111/dom.12052.
- Rosenstock J, Bergenstal RM, Blevins TC et al. Better Glycemic Control and Weight Loss With the Novel Long-Acting Basal Insulin LY2605541 Compared With Insulin Glargine in Type 1 Diabetes: A randomized, crossover study. *Diabetes Care* 2012; 36: 522–528. doi: 10.2337/dc12-0067.
- Bergenstal RM, Rosenstock J, Arakaki RF et al. A randomized, controlled study of once-daily LY2605541, a novel long-acting basal insulin, versus insulin glargine in basal insulin-treated patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2012; 35: 2140–2147. doi: 10.2337/dc12-0060.
- Caparrotta TM, Evans M. PEGylated insulin Lispro, (LY2605541)–a new basal insulin analogue. *Diabetes Obes Metab* 2013. doi: 10.1111/dom.12196.
- A Study of LY2605541 in Participants With Type 2 Diabetes Mellitus (IMAGINE 5). [online] Available from: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT01582451>
- Morrow L, Muchmore DB, Hompesch M et al. Comparative pharmacokinetics and insulin action for three rapid-acting insulin analogs injected subcutaneously with and without hyaluronidase. *Diabetes Care* 2013; 36: 273–275. doi: 10.2337/dc12-0808.
- ORMD 0801 – Oral Insulin Capsule. [online] Available from: <http://oramed.com/index.php?page=14>
- Zisser H, Jovanovic L, Markova K et al. Technosphere insulin effectively controls postprandial glycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Technol Ther* 2012; 14: 997–1001. doi: 10.1089/dia.2012.0101.
- Kovatchev BP, Renard E, Cobelli C et al. Feasibility of outpatient fully integrated closed-loop control: first studies of wearable artificial pancreas. *Diabetes Care* 2013; 36: 1851–1858. doi: 10.2337/dc12-1965.
- Phillip M, Battelino T, Atlas E et al. Nocturnal glucose control with an artificial pancreas at a diabetes camp. *N Engl J Med* 2013; 368: 824–833. doi: 10.1056/NEJMoa1206881.
- Forst T, Weber MM, Pfützner A. Cardiovascular benefits of GLP-1-based therapies in patients with diabetes mellitus type 2: effects on endothelial and vascular dysfunction beyond glycemic control. *Exp Diabetes Res* 2012; 2012: 635472. doi: 10.1155/2012/635472.
- Edelsberger T. Perspektivy v léčbě diabetu 2. typu – agonisté GPR119. In: Kvapil M. *Diabetologie* 2014. Praha: Triton 2014.
- Edelsberger T. Perspektivy v léčbě diabetu 2. typu – agonisté GPR40. In: Kvapil M. *Diabetologie* 2014. Praha: Triton 2014.

- Edelsberger T. Glukoretika (inhibitory SGLT2, glifloziny) v léčbě diabetu. *Remedia* 2011; 1. [online] Dostupné z: http://www.remedia.cz/Clanky/Prehledy-nazory-diskuse/Glukoretika-inhibitory-SGLT2-glifloziny-v-lecbe-diabetu/6-F-11R_magarticle.aspx
- Edelsberger T. Perspektivy farmakoterapie diabetu 2. typu: Inhibitory SGLT2. *DMEV* 2009; 12: 9–14.
- Edelsberger T. Perspektivy farmakoterapie diabetu 2. typu: aktivatory glukokinázy. *DMEV* 2009; 13: 113–120.
- The Web site devoted to the study of the glucagon-like peptides. [online] Available from: <http://www.glucagon.com/glucagonreceptorantag.html>
- Xiong Y, Guo J, Candelore MR et al. Discovery of a novel glucagon receptor antagonist N-[(4-[(1S)-1-[3-(3, 5-dichlorophenyl)-5-(6-methoxyphenyl)-2-yl]-1H-pyrazol-1-yl)ethyl]phenyl) carbonyl]-b-alanine (MK-0893) for the treatment of type II diabetes. *J Med Chem* 2012; 55: 6137–6148. doi: 10.1021/jm300579z.
- Sullivan TJ, Dairaghi DJ, Krasinski A et al. Characterization of CCX140–B, an orally bioavailable antagonist of the CCR2 chemokine receptor, for the treatment of type 2 diabetes and associated complications. *J Pharmacol Exp Ther* 2012. doi: 10.1124/jpet.111.190918.
- Hoffmann E, Wald J, Lavu S et al. Pharmacokinetics and tolerability of SRT2104, a first-in-class small molecule activator of SIRT1, after single and repeated oral administration in man. *Br J Clin Pharmacol* 2013; 75: 186–196. doi: 10.1111/j.1365-2125.2012.04340.x.
- Goldfine AB, Conlin PR, Halperin F et al. A randomized trial of salsalate for insulin resistance and cardiovascular risk factors in persons with abnormal glucose tolerance. *Diabetologia* 2013; 56: 714–723. doi: 10.1007/s00125-012-2819-3.
- Ramos-Zavala MG, González-Ortiz M, Martínez-Abundis E et al. Effect of diacerein on insulin secretion and metabolic control in drug-naive patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial. *Diabetes Care* 2011; 34: 1591–1594. doi: 10.2337/dc11-0357.
- Orban T, Bundy B, Becker DJ et al. Type 1 Diabetes TrialNet Abatacept Study Group. Co-stimulation modulation with abatacept in patients with recent-onset type 1 diabetes: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 378: 412–419. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60886-6.
- Lernmark A, Larsson HE. Immune therapy in type 1 diabetes mellitus. *Nat Rev Endocrinol* 2013; 9: 92–103. doi: 10.1038/nrendo.2012.237.

Doručeno do redakce 10. 4. 2014
Přijato po recenzi 16. 4. 2014

MUDr. Tomáš Edelsberger
www.diakrnov.cz
edelsberger@gmail.com