

# Nové možnosti liečby diabetes mellitus 2. typu

doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.<sup>1</sup>, MUDr. Vladimír Uličiansky<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SchronerMED, s. r. o., Interná a diabetologická ambulancia, Košice

<sup>2</sup>Via medica, s. r. o., Košice

Nový terapeutický prístup v liečbe DM 2. typu predstavuje zosilnenie inkretínového účinku (analógy glukagónu podobného peptidu-1 a inhibítory dipeptidyl peptidázy-4). Liečba založená na účinku inkretínov má pozitívny vplyv aj na také etiopatogenetické činitele vzniku a rozvoja DM 2. typu (redukovaný inkretínový efekt, zvýšená sekrécia glukagónu), ktoré sa nám doterajšími liečebnými možnosťami nepodarilo ovplyvniť. Ďalšiu možnú novú cestu v liečbe DM 2. typu predstavujú inhibítory sodík-glukózového kotransportéra-2 (SGLT2). Táto skupina farmák ovplyvňuje jeden z etiopatogenetických mechanizmov vzniku a rozvoja DM 2. typu, a to zvýšenú reabsorpciu glukózy v proximálnom tubule obličky. V dôsledku progresívnej dysfunkcie B-buniek pankreasu, ktorá charakterizuje DM 2. typu, je často potrebná liečba inzulínom aj u týchto pacientov. Výskum v oblasti predovšetkým nových inzulínových analógov, ktoré lepšie napodobňujú fyziologickú sekréciu inzulínu, stále pokračuje. Perspektívou inzulínovej liečby sú aj neinjekčné liekové formy inzulínu.

**Kľúčové slová:** diabetes mellitus 2. typu, liečba založená na účinku inkretínov, inhibítory sodík-glukózového kotransportéra-2, inzulínová liečba.

## New possibilities of treatment of type 2 diabetes mellitus

Enhancement of incretin effect (glucagon-like peptid-1 analogs and inhibitors of dipeptidyl peptidase-4) is new therapeutic approach in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Incretin-based therapy has positive effect on these ethiopathogenetic mechanisms for development of type 2 diabetes mellitus (reduced incretin effect, increased secretion of glucagone), that were not affected by previous therapeutic modalities. Another possible new way in the treatment of type 2 diabetes mellitus represent sodium-glucose co-transporter-2 (SGLT2) inhibitors. This class of drugs affect different ethiopathogenetic mechanism for development of type 2 diabetes mellitus – increased reabsorption of glucose in proximal renal tubule. Due to progressive dysfunction of B-cells of pancreas, which is a key feature of type 2 diabetes, insulin therapy is often necessary in these patients. Research, in area especially of new insulin analogues which more closely match normal physiologic insulin secretion, continues. Non- injectable forms of insulin are also perspectives of insulin treatment.

**Key words:** type 2 diabetes mellitus, incretin-based therapy, sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors, insulin treatment.

Via pract., 2014, 11(3-4): 98–102

## Úvod

Nový terapeutický prístup v liečbe diabetes mellitus (DM) 2. typu predstavuje zosilnenie inkretínového účinku (analógy glukagónu podobného peptidu-1 (GLP-1) a inhibítory dipeptidyl peptidázy-4 (DPP-4)). Liečba založená na účinku inkretínov má pozitívny vplyv aj na také etiopatogenetické činitele vzniku a rozvoja DM 2. typu (redukovaný inkretínový efekt, zvýšená sekrécia glukagónu), ktoré sa nám doterajšími liečebnými možnosťami nepodarilo ovplyvniť. Za posledné roky sa do bežnej klinickej praxe dostali viaceré nové preparáty založené na inkretínovom účinku, či už zo skupiny agonistov GLP-1 receptorov (GLP-1 analógov), alebo inhibítorov DPP-4 a celkovo inkretínová liečba aj na Slovensku našla svoje významné klinické miesto (1).

Ďalšiu možnú novú cestu v liečbe DM 2. typu predstavujú inhibítory sodík-glukózového kotransportéra-2 (SGLT2). Táto skupina farmák ovplyvňuje jeden z etiopatogenetických mechanizmov vzniku a rozvoja DM 2. typu, a to zvýšenú reabsorpciu glukózy v proximálnom tubule obličky (2, 3).

V rôznych štádiách klinického výskumu sú aj iné hypoglykemizujúce látky (napríklad aktivátory glukokinázy, inhibítory 11 $\beta$ -hydroxysteroidnej dehydrogenázy typu 1, duálne agonisty receptorov PPAR). Ich možné uvedenie na trh sa však v najbližších rokoch neočakáva (2).

Avšak napriek príchodu do praxe viacerých nových antidiabetických preparátov (hlavne liekov založených na účinku inkretínov) stále platí, že približne v období 8 – 10 rokov od stanovenia diagnózy DM 2. typu väčšina pacientov na dosiahnutie primeraných hladín glykovaného hemoglobínu (HbA<sub>1c</sub>) a iných parametrov glykemickej kompenzácie vyžaduje substitučnú liečbu exogénnym inzulínom ako náhradu deficitnej sekrécie endogénneho inzulínu. Výskum v oblasti predovšetkým nových inzulínových analógov, ktoré lepšie napodobňujú fyziologickú sekréciu inzulínu, stále pokračuje (4). Keďže v súčasnosti len jedine možná injekčná aplikácia inzulínu je často pacientmi vnímaná ako zťažujúca, vedci neustále hľadajú alternatívne (neinjekčné) spôsoby jeho aplikácie.

## Liečba založená na účinku inkretínov

### Základné princípy liečby diabetes mellitus 2. typu založenej na účinku inkretínov

Sekrécia inzulínu je za fyziologických podmienok riadená predovšetkým koncentráciou glukózy v krvi, ale uplatňujú sa aj ďalšie živiny, hormóny aj nervové vplyvy. Celková denná produkcia inzulínu je u zdravého človeka asi 20 – 40 jednotiek, z toho asi polovica pripadne na bazálnu sekréciu a druhá polovica na stimulovanú sekréciu inzulínu. Význam *bazálnej sekrécie* inzulínu spočíva predovšetkým v blokade nadmernej tvorby glukózy v pečeni a v zabezpečení normálnej glykémie v podmienkach nalačno. *Stimulovanou (prandiálnou) sekréciou* sa uvoľňuje inzulín, ktorý sa vyplavuje pri príjme potravy a má kľúčový význam v regulácii postprandiálnej glykémie (1).

Podľa stimulačných vplyvov prandiálnu (stimulovanú) sekréciu inzulínu rozdeľujeme do troch období: 1. obdobie: nervová „cefalická“ sekrečná časť, 2. obdobie: gastroenterálna časť (následok uvoľňovania pôsobkov – inkretínov

zo žalúdka a tenkého čreva pri trávení potravy), 3. obdobie: vlastná nutričná časť (stimulácia B-buniek Langerhansových ostrovčekov glukózou, niektorými aminokyselinami alebo mastnými kyselinami) (5).

1. *Nervová „cefalická“ sekréčná časť:* ide o sekréciu inzulínu sprostredkovanú autonómnym nervovým systémom. Senzorické vnemy spôsobené potravou (vôňa, chuť a snáď aj jej vzhľad) aktivujú parasympatickú časť autonómneho nervového systému, ktorý ako X-hlavový nerv inervuje tiež Langerhansove ostrovčeky pankreasu. Aj keď množstvo uvoľneného inzulínu pri cefalickej fáze sekrécie inzulínu tvorí len asi 1 – 3 % z celkovej sekrécie inzulínu po jedle, z funkčného hľadiska ide o dôležitú fázu postprandiálnej inzulínovej sekrécie.

2. *Gastroenterálna časť:* akonáhle sa potrava dostane do žalúdka a čreva, jej mechanické a chemické pôsobenie vyvolá sekréciu gastrointestinálnych hormónov, z ktorých z hľadiska ovplyvňovania sekrécie inzulínu sú najdôležitejšie *glukagónu podobný peptid 1 (GLP-1)* a *glukózodependentný inzulínotropný polypeptid (GIP)*. Je dokázané, že po perorálne podanej glukóze je zvýšenie inzulínovej sekrécie oveľa výraznejšie než po podaní glukózy intravenózne. Tento fenomén sa nazýva inkretínový efekt a zahŕňa predovšetkým pôsobenie GLP-1 a GIP (6). Inkretíny definujeme ako endokrinné transmittéry produkované gastrointestinálnym traktom, ktoré sú uvoľňované živinami (špeciálne glycidmi) a ktoré stimulujú sekréciu inzulínu za prítomnosti glukózy. Z inkretínov je v súčasnosti najväčšia pozornosť venovaná GLP-1. GLP-1 sa produkuje v endokrinných L-bunkách tenkého a hrubého čreva v rámci odpovede na perorálne prijatie potravy a stimuluje glukózou navodenú sekréciu inzulínu. Inhibuje postprandiálnu sekréciu glukagónu (pri DM 2. typu je strata fyziologickej supresie postprandiálnej sekrécie glukagónu s následnou zvýšenou glukoneogenezou v pečeni, ktorá ovplyvňuje bazálnu aj prandiálnu glykémiu), a tiež spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka. Reguluje príjem potravy zvýšením pocitu sýtosti. Experimenty na zvieratách ukázali, že GLP-1 zvyšuje počet B-buniek, a to znížením apoptózy, ale aj stimuláciou neoproliferácie B-buniek z buniek pankreatických ductov. Intenzívne študovaná je tiež otázka kardiovaskulárnych efektov GLP-1. Niektoré experimentálne štúdie aj rozsahom menšie pozorovania u ľudí zistili po podaní GLP-1

**Tabuľka 1.** Porovnanie základných vlastností a biologického pôsobenia oboch hlavných inkretínov – GIP a GLP-1

| GIP  | GLP-1  |
|--|--|
| peptid s 42 aminokyselinami                      | peptid s 30/31 aminokyselinami                         |
| uvolňovaný z duodena                             | uvolňovaný z distálneho ilea a kolón                   |
| inaktivovaný enzýmom DPP-4                       | inaktivovaný enzýmom DPP-4                             |
| má minimálny vplyv na vyprázdňovanie žalúdka     | spomaľuje vyprázdňovanie žalúdka                       |
| neovplyvňuje sekréciu glukagónu                  | inhibuje sekréciu glukagónu                            |
| neovplyvňuje pocit sýtosti                       | zvyšuje pocit sýtosti (znižuje príjem potravy)         |
| zvýšenie B-bunkovej masy (potenciálne pôsobenie) | zvýšenie B-bunkovej masy (potenciálne pôsobenie)       |
| sekrécia je u diabetikov normálna                | sekrécia je u väčšiny diabetikov znížená               |
| stimuluje sekréciu inzulínu                      | stimuluje sekréciu inzulínu                            |
| odpoveď na pôsobenie je u diabetikov znížená     | odpoveď na pôsobenie je u väčšiny diabetikov zachovaná |

*Vysvetlivky: DPP-4 – dipeptidyl peptidáza-4*

zlepšenie prežívania myokardiálnych buniek počas ischémie, a tiež zlepšenie funkcie ľavej komory u pacientov po prekonanom infarkte myokardu a úspešnej angioplastike (7, 8, 9). Objav inkretínov priniesol nový pohľad na mechanizmy regulácie glukózovej homeostázy (10). Kvantitatívne u zdravých jedincov stupeň prínosu inkretínového vplyvu na postprandiálnu sekréciu inzulínu závisí od množstva podanej glukózy a pohybuje sa medzi 30 – 70 % celkovej postprandiálnej inzulínovej odpovede. V tabuľke 1 je porovnanie základných vlastností a biologického pôsobenia oboch hlavných inkretínov – GIP a GLP-1 (11).

3. *Vlastná nutričná časť:* ovplyvnenie sekrécie inzulínu nutričnými podnetmi prichádza až ako posledné v rade, má však najdlhšie trvanie, a to po celý čas pôsobenia nutričného podnetu. Najdôležitejším fyziologickým stimátorom inzulínovej sekrécie je glukóza. K ďalším nutričným stimulom sekrécie inzulínu patria aj niektoré aminokyseliny (leucín, arginín, valín, izoleucín) a mastné kyseliny (12).

Pacienti už v prediabetickom štádiu majú odchýlky (abnormality) v sekrécii inzulínu. Postprandiálna hyperglykémia je najčastejším defektom a objavuje sa už v prediabetických štádiách (štádium poruchy tolerancie glukózy). V čase diagnózy DM 2. typu je prítomná už výrazná porucha sekrécie inzulínu, B-bunky Langerhansových ostrovčekov pankreasu nie sú už schopné kompenzovať zvýšenú potrebu inzulínu vyvolanú inzulínovou rezistenciou (IR) (13). DM 2. typu je dynamický proces, ktorý sa vyznačuje progresívnym znižovaním sekrécie inzulínu (14).

Na rozdiel od zdravých jedincov sú inkretíny u pacientov s DM 2. typu zodpovedné len asi

za 30 % postprandiálnej inzulínovej odpovede, čo je približne polovičná účinnosť v porovnaní s nediabetikmi. To je spôsobené hlavne zníženou sekréciou/rezistenciou voči GLP-1. Príčiny redukovaného inkretínového efektu u diabetikov 2. typu nie sú ešte objasnené. Uvažuje sa o genetických faktoroch. V súčasnosti najväčší význam vo vzťahu k DM 2. typu sa pripisuje génu TCF7L2 (transkripčný faktor 7 podobný faktoru 2). TCF7L2 je nukleárny faktor pre CTNNB1 (predtým známy ako  $\beta$ -catenin), ktorý sprostredkuje tzv. WNT signalizáciu, ktorá je okrem iného dôležitá aj pre normálny rozvoj pankreasu počas embryonálneho vývoja, a tiež pre sekréciu GLP-1 L-bunkami tenkého čreva. Zo získaných faktorov, ktoré môžu viesť k zníženiu inkretínového efektu u diabetikov 2. typu sa najviac diskutuje o glukotoxicite (vplyve dlhodobej hyperglykémie), lipotoxicite (chronickom zvýšení koncentrácie voľných mastných kyselín) a zvýšenom oxidačnom strese (11, 15). Biologický polčas natívneho GLP-1 je veľmi krátky (1 – 2 minúty). GLP-1 je rýchlo odbúraný enzýmom dipeptidyl peptidáza-4 (DPP-4). Využívajú sa dva prístupy, ako tento problém rýchlej degradácie GLP-1 odstrániť. Jednak sú to agonisty GLP-1 receptorov (exenatid, liraglutid, exenatid QW, lixisenatid), a jednak sú to inhibítory DPP-4 (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, linagliptín, alogliptín). GLP-1 analógy nie sú degradované enzýmom DPP-4, podávame ich subkutánne. Okrem postprandiálnej stimulácie sekrécie inzulínu, tieto lieky potláčajú tiež neprimerane zvýšenú sekréciu glukagónu, spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka a potláčajú chuť do jedla. Okrem zlepšenia glykemickej kompenzácie (zníženie HbA1c približne o 0,8 – 1 %) vedú GLP-1 analógy tiež k redukcii telesnej hmotnosti. Relatívne časté sú gastrointestinálne nežiaduce účinky po podaní GLP-1 analógov (hlavne mierna až stredne závažná

nauzea). Inhibítory DPP-4 podávame perorálne, ich efekt na zníženie HbA<sub>1c</sub> je podobný ako pri GLP-1 analógoch, nevedú však k redukcii telesnej hmotnosti. Vzhľadom na glukózodependentnú stimuláciu sekrécie inzulínu GLP-1, analógy ani inhibítory DPP-4 nevyvolávajú hypoglykémie. Inhibítory DPP-4 majú minimálny výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov.

Výskum v tejto oblasti však neustále pokračuje a vo vývoji je viacero liekov z tejto skupiny (napríklad semaglutid, dulaglutid) (1).

## SGLT-2 inhibítory

### Základné princípy liečby SGLT-2 inhibítormi

Obličky hrajú významnú úlohu v metabolizme glukózy. Zaisťujú asi 20 % glukoneogenézy a za deň prefiltrujú a reabsorbujú asi 180 gramov glukózy. Približne 90 % reabsorpcie priebeha v proximálnom tubule obličky, a to v segmentoch 1 a 2. Uskutočňuje sa to pomocou sodík-glukózového kotransportéra 2 (SGLT2). Ostatných 10 % glukózy sa reabsorbuje v segmente 3 proximálneho tubulu pomocou sodík-glukózového kotransportéra 1 (SGLT1).

SGLT2 sa nachádza iba v proximálnom obličkovom tubule. Ako klinicky bezpečná je len inhibícia tohto transportéra, pretože SGLT1 sa nachádza vo viacerých tkanivách, napríklad v myokarde, mozgu, v tenkom čreve, kde vykonáva viaceré funkcie (v tenkom čreve má význam pri vstrebávaní glukózy a galaktózy). Blokáda SGLT1 nie je preto žiaduca.

U pacientov s DM 2. typu je zvýšená reabsorpcia glukózy v proximálnom tubule obličky v dôsledku toho, že dochádza k zmnoženiu počtu SGLT2 v epiteli tubulov. Je to adaptácia na zvýšenú ponuku glukózy v primárnom ultrafiltráte.

Vo vývoji je viacero SGLT2 inhibítorov, ktorým hovoríme aj gliflozíny (prvou látkou, pri ktorej bola preukázaná inhibícia SGLT, ktorá však nebola selektívna, bol florizín, odtiaľ je aj názov gli-flozíny) (16). Dapagliflozín, kanagliflozín, empagliflozín boli Európskou liekovou agentúrou (EMA) nedávno registrované na klinické použitie. Do klinickej praxe v SR, ako prvý predstaviteľ tejto skupiny, v júni 2014 prišiel dapagliflozín.

Vzhľadom na to, že SGLT2 inhibítory účinkujú inou cestou ako doposiaľ používané antidiabetické preparáty, určite sa budú hľadať ich najvhodnejšie indikácie. V súčasnosti máme k dispozícii výsledky viacerých klinických štúdií. Budúcnosť tejto skupiny liekov a ich miesto v liečbe DM 2. typu sa však ukáže až od ich reál-

neho efektu v bežnej klinickej praxi. Dedičné ochorenie – familiárna renálna glykosúria predstavuje prirodzene sa vyskytujúci model inhibície reabsorpcie glukózy. Príčinou je mutácia génu pre SGLT2 (*SLC5A2*). Poznáme 3 podtypy (A, B, O) tohto ochorenia. Pacienti sú štíhli, histologický nález a funkčné renálne parametre v norme, bez zvýšenej incidencie uroinfekcie, chronickej renálnej insuficiencie a DM.

Zdá sa, že budú dobre účinkovať u všetkých pacientov s DM 2. typu v monoterapii aj v kombinácii s inými OAD vrátane inzulínu. Ich význam by mohol byť hlavne u obéznych diabetikov 2. typu (čo je viac ako 80 %), keďže vo všetkých štúdiách bola zaznamenaná redukcia telesnej hmotnosti po liečbe týmito preparátmi. Ich pozitívny vplyv na telesnú hmotnosť sa vysvetľuje vplyvom na energetickú bilanciu, tým že sa zvýšené množstvo glukózy (a tým aj energie) dostáva do moču.

Ich efekt na zníženie rizika postprandiálnych glykemických exkurzií by mohol viesť k zníženiu rizika hlavne makrovaskulárnych komplikácií vo väčšej miere, ako je vyjadrený ich účinok na zníženie HbA<sub>1c</sub>.

Zdá sa, že ich diuretický účinok by mohol mať význam u pacientov so systolickou, ale aj diastolickou dysfunkciou myokardu. Tento ich efekt by mohol prispieť k zníženiu moykardiálneho zaťaženia a potencovať tiež efekt diuretik.

Pacienti s výrazne dekompenzovaným DM majú už významnú glykosúriu, a tiež adaptčne zvýšenú expresiu SGLT 2 v obličkovom tubule, efekt SGLT 2 inhibítorov je síce veľmi dobrý aj u takýchto pacientov, avšak môže dôjsť u nich k prehĺbeniu symptómov dekompenzovaného DM.

U pacientov s DM 2. typu s prítomnou autonómnou KV neuropatiou so sklonom k ortostatickej hypotenzii je používanie SGLT2 inhibítorov rizikové.

U pacientov s renálnou insuficienciou (GF < 60 ml/min.) je podávanie tejto skupiny farmák kontraindikované, pretože pri redukcii GF nemôžu spôsobiť dostatočnú glykosúriu (2, 17).

### Perspektívy inzulínovej liečby

V roku 2013 EMA schválila použitie nového ultradlho účinkujúceho bazálneho inzulínového analógu – *degludek* v klinickej praxi. Do klinickej praxe v SR bol uvedený v júli 2014. Inzulín *degludek* je určený na liečbu DM 1. typu v kombinácii s bolusovým inzulínom. U pacientov s DM 2. typu sa môže podávať samostatne, v kombinácii s OAD, aj v kombinácii s bolusovým inzulínom. *Degludek* má dlhý čas účinku presahujúci

42 hodín a veľmi stabilný a predikovateľný účinok s nízkou variabilitou, umožňujúcou jeho podávanie 1-krát denne a v prípade potreby aj v rôznom čase počas dňa. Nespornou výhodou v porovnaní s ostatným bazálnymi inzulínovými analógmi je nižší výskyt predovšetkým nočných hypoglykémii (18 – 20).

V štádiu klinického testovania sú aj iné dlhodobobo pôsobiace inzulíny (pegylovaný inzulín lispro, inzulín glargín s koncentráciou 300 j/ml a ďalšie). Zatiaľ však tieto inzulíny nie sú schválené na použitie v bežnej klinickej praxi (21, 22).

Vo vývoji je aj ultrakrátko pôsobiaci inzulín (linjeta), ktorý má o 18 minút rýchlejší nástup účinku ako inzulín lispro a o 33 minút ako regulárny humánny inzulín, čiže má potenciál lepšie korigovať včasné PPG (23).

Keďže v súčasnosti len jedine možná injekčná aplikácia inzulínu je často pacientmi vnímaná ako zaťažujúca, vedci neustále hľadajú alternatívne (neinjekčné) spôsoby jeho aplikácie. Všetky doteraz uskutočnené štúdie s neinjekčne (inhalačne, bukálné, orálne, transdermálne) podávaným inzulínom sa zhodujú v tom, že pacienti v psychologických dotazníkoch dávajú prednosť tejto liečbe. Najbližšie k uvedeniu do praxe bol projekt inhalačného inzulínu, avšak pre rôzne komplikácie, finančnú náročnosť, nutnosť podávania vysokej dávky a nevýrazný klinický prínos v porovnaní s prandiálnymi inzulínovými analógmi bola väčšina výskumu s týmto typom inzulínu zastavená (24).

## Záver

Dôvodov, prečo je v súčasnosti diabetológia jedným z najfascinujúcejších odborov vnútorného lekárstva, je mnoho. Jedným z nich je aj fakt, že v máloktoľom odbore bolo za posledné desaťročie vyvinutých toľko liekov, ktoré boli registrované na klinické použitie, alebo sú v záverečných fázach klinického testovania s reálnou perspektívou, že budú v dohľadnom čase dostupné v klinickej praxi, ako je to v diabetológii.

## Literatúra

- Schronek Z, Uličiansky V. *Liečba diabetes mellitus 2. typu založená na účinku inkretinov*. 2. rozšírené vydanie. Schronek-MED, s. r. o.: 2011: 111.
- Schronek Z. SGLT-2 inhibítory a iné nové trendy liečby diabetes mellitus 2. typu. In: Uličiansky V, Schronek Z, Galajda P, Mokáň M. *Diabetes mellitus v zrelom veku*. Martin: 2013: 171.
- Schronek Z. Nové trendy v liečbe diabetes mellitus 2. typu – SGLT2 inhibícia. *Súč. Klin. Pr.* 2014;1:15–19.
- Jonassen I, Havelund S, Hoeg-Jensen T, et al. Design of the novel protraction mechanism of insulin *degludek*, an ultra-long-acting basal insulin. *Pharm Res.* 2012.
- Kvapil M, Perušičová J. *Postprandiálna glykémia*. Praha: Triton; 2006: 226.

6. Nauck M, Stockmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 (non- insulin-dependent) diabetes. *Diabetologia*. 1986;29:46–52.
7. Nikolaidis LA, Elahi D, Hentosz T, et al. Recombinant glucagon-like peptid-1 increases myokardial glucose uptake and improves left ventricular performance in conscious dogs with pacing -induced dilated cardiomyopathy. *Circulation*. 2004;109:955–961.
8. Nikolaidis LA, Mankad S, et al. Effects of glucagon-like peptid-1 in patients with acute myokardial infarction and left ventricular dysfunction after succesful reperfusion. *Circulation*. 2004;109:962–965.
9. Martinka E. Nové smerovania v liečbe diabetes mellitus 2. typu ovplyvnením hladiny inkretínov – sitagliptín – účinnosť a bezpečnosť. *Diabetes a obezita*. 2008;15(8):49–59.
10. Drucker DJ. Dipeptidyl peptidase-4 inhibition and the treatment of type 2 diabetes. Preclinical biology and mechanisms of action. *Diabetes Care*. 2007;30:1335–1343.
11. Drucker DJ. Enhancing incretin action for the treatment of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2929–2940.
12. Trnka J, Anděl M. Přehled fyziologie sekrece inzulínu z b-  
-buněk pankreasu. *DMEV*. 2001;4(34):257–64.
13. Schroner Z. Dôležitosť prandiálnej kontroly glykémii pri liečbe diabetes mellitus 2. typu. *Interná med*. 2006;4:221–227.
14. Škrha J. Diferenciace pankreatických buněk – perspektiva léčby diabetu. In: Svačina Š. *Trendy soudobé diabetologie*. Svazek 10. Galen; 2005:13–30.
15. Smith U. TCF7L2 and type 2 diabetes – we WNT to know. *Diabetologia*. 2007;50:5–7.
16. Whaley JM, Tirmenstein M, Reilly TP, et al. Targeting kidney and glucose excretion with dapagliflozin: preclinical and clinical evidence for SGLT2 inhibition as new option for treatment of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity. Targets and therapy*. 2012;5:135–148.
17. Súhrn charakteristických vlastností lieku dapagliflozín (forxiga®). 2012.
18. Gough SCL, Harris S, Woo V, et al. Insulin degludec: overview of a novel ultra long-acting basal insulin. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15:301–309.
19. Grunberger G. The need for better insulin therapy. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(suppl. 1):1–5.
20. Súhrn charakteristických vlastností lieku degludek (tresiba®). 2013.
21. Haluzík M. Inzulín degludek a ďalší novinky z oblasti dlhodobě působících inzulínu. *DMEV*. 2013;16: 200–208.
22. Zinman B. Newer insulin analogs: advances in basal insulin replacement. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 2013;15(suppl. 1):6–10.
23. Donner T, Muñoz M. Update on insulin therapy for type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:1405–1413.
24. Kvapil M. Perorální inzulín: naděje umírá poslední. Kvapil M, et al. *Diabetologie 2013*. Triton; 2013: 325.

---

**doc. MUDr. Zbynek Schroner, PhD.**

SchronerMED, s. r. o., Interná  
a diabetologická ambulancia  
Pod horou 53, 040 16 Košice  
zbynek.schroner@gmail.com

