

1 Úvod

Do počátku 20. století neexistovala účinná léčba diabetu. Objev inzulínu Bantingem a Bestem ve 20. letech 20. století umožnil léčbu tímto hormonem. Éra dalších antidiabetik začíná až po druhé světové válce. Dnes je cílem léčby diabetu nejen dosažení normoglykémie, ale i komplexní redukce rizik, zejména kardiovaskulárních a onkologických. Toto odstartovala „aféra rosiglitazonu“ – velmi úspěšného antidiabetika, které bylo staženo poté, co bylo v analýze většího počtu studií zjištěno, že zvyšuje kardiovaskulární riziko. Od té doby je v diabetologii požadováno prokázání kardiovaskulární bezpečnosti léků.

Ještě v 90. letech jsme léčili diabetiky jen inzulínem, deriváty sulfonylurey a metforminem. Pak došlo k neuvěřitelnému rozvoji nových skupin léků, nejprve glitazonů a později gliflozinů, gliptinů a inkretinových analogů. Právě tyto skupiny léků prokazují dnes široké systémové efekty a ovlivňují řadu orgánů a tkání. Některé z nich již získaly indikaci v léčbě dalších onemocnění kardiovaskulárních, renálních a také v léčbě obezity či spánkové apnoe.

Léčba diabetu začínala pokusy o léčbu přírodními látkami a pokračovala izolací inzulínu – důležitého přírodního hormonu korigujícího hyperglykémii – a jeho klinickým využitím. Později se léčba začala ubírat k látkám nevyskytujícím se v přírodě, ať už k syntetickým molekulám, či k analogům hormonů včetně analogů inzulínu a inkretinů. Zasadováno bylo a je léčebně daleko více patogenetických principů. V minulosti léčba ovlivňovala jen dva mechanismy – zlepšení či náhradu sekrece inzulínu a zlepšení citlivosti na inzulín. Dnes zasahujeme léčebně mnoho dalších mechanismů od jater, přes ledviny, střevo až po mozek. Významných efektů je dosahováno také kombinací léků s novými technologiemi. Objevují se léčebné principy zcela nové jako tzv. biologická léčba či hybridní molekuly hormonů nevyskytující se v přírodě. Léčba působí i na další orgány. Nadějně je třeba ovlivnění mozku, svalů či tukové tkáně. Právě výzkum nových farmak ukazuje, jak složitým a komplexním onemocněním diabetes je a že změny léčby, které nastanou v příštích desetiletích, budou ještě výraznější než ty, jež jsme zažili v minulém desetiletí.

Kdybychom si ještě před 25 lety položili otázku, na co máme trávicí trakt, odpověď by byla: k trávení a vstřebávání živin. Byly sice již známé některé hormony trávicího traktu, ale jejich uplatnění v léčbě nastalo až o mnoho let později. Dnes víme, že trávicí trakt je významný endokrinně aktivní orgán, a to platí nejen pro vlastní trávicí trubici od žaludku až po colon, ale i pro další orgány vzniklé z trávicího traktu, např. pankreas.

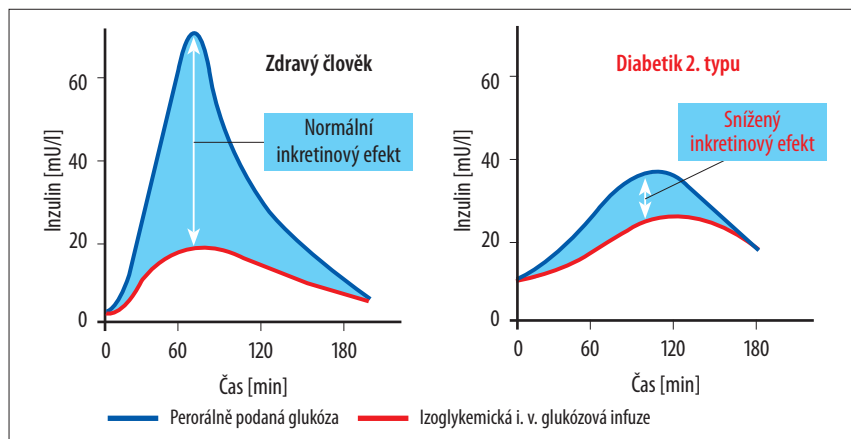
Farmakoterapie je jednou z nejdůležitějších součástí oboru diabetologie. Farmakologicky navozená korekce hyperglykémie je významná ve všech fázích rozvoje

diabetu. Cílem léčby je především snížení rizika komplikací diabetu a zvýšení kvality života diabetika. Dnes lze vhodnou farmakoterapií dosáhnout nejen korekce hyperglykemie, ale i výrazného snížení kardiovaskulárního rizika a do značné míry i rizika vzniku nádorů a dalších komplikací. Kardiovaskulární onemocnění jsou hlavní příčinou úmrtí diabetiků, zkrácení jejich života a zhoršení jeho kvality. Je vynikající, že řada nových antidiabetik má právě významný efekt kardiovaskulární. Farmakoterapie diabetu se za posledních 20 let změnila velmi výrazně – tolik jako v málokterém jiném oboru medicíny. Farmakoterapii diabetu je však třeba vidět v širším kontextu. Antidiabetika začínají být využívána i v jiných oborech, než je diabetologie. To se týká zejména tzv. inkretinové léčby, a tak druhá část této knihy uvádí, jak rozsáhlé efekty inkretinové léčby lze prokázat již nyní. Je těžké odhadnout, jak dlouho bude trvat, než tyto výsledky proniknou do souhrnu údajů o léčivém přípravku (SPC) jednotlivých léků. Tyto efekty jsou podrobně probrány v závěrečné části knihy. Nových efektů je tolik, že zaujímají podstatnou část knihy a asi v budoucnosti ovlivní celou medicínu. Zatím jsou inkretinová analoga jen antidiabetika, některá z nich jsou schválena i jako antiobezitika a jeden z léků je již schválen v některých zemích pro léčbu spánkové apnoe.

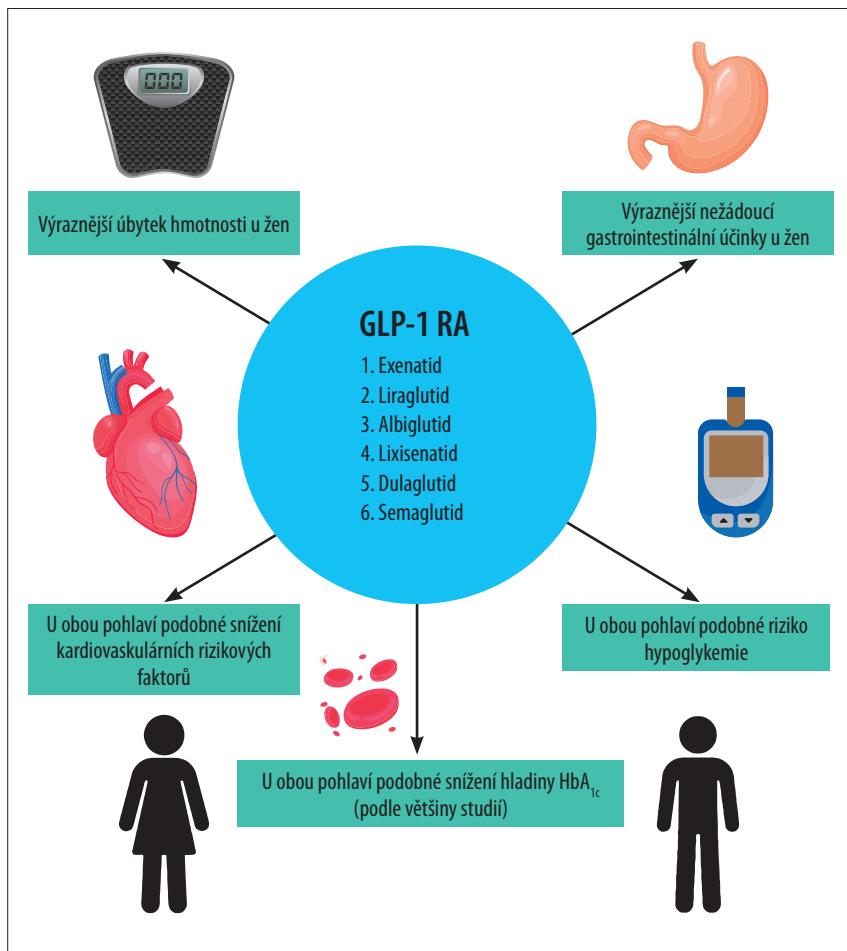
2 Historie objevu a využití inkretinových hormonů

Inkretiny jsou hormony trávicího traktu, jejichž analoga dnes běžně využíváme v léčbě obezity a diabetu. Analoga GLP-1 jsou od roku 2008 užívána jako injekční antidiabetika, od roku 2006 využíváme blokádu dipeptidylpeptidázy-4 (gliptiny) k prodloužení efektu GLP-1 a léčbě diabetu. V posledních letech se liraglutid, semaglutid a tirzepatid staly také schválenými antiobezitiky. Provedené studie ukazují, že by inkretinové léky mohly být brzy využívány k léčbě téměř deseti dalších onemocnění. Výzkum a využití hormonů trávicího traktu čeká pravděpodobně velká budoucnost.

Historie objevu těchto hormonů je dávná, byly popsány již počátkem 20. století Baylissem a Starlingem. Podávání extraktů střevní sliznice diabetikům ale nebylo úspěšné. V 60. letech byl popsán tzv. inkretinový efekt (**Obr. 2.0.1**) – podání glukózy



Obr. 2.0.1 – Inkretinový efekt. Podání glukózy perorálně vyvolá větší sekreci inzulínu než podání stejné dávky inzulínu parenterálně. [Upraveno podle: Nauck M, et al. *Diabetologia* 1986;29:46–52.]



Obr. 2.0.2 – GLP-1 analoga v historii léčby diabetu 2. typu – účinky a pohlavní rozdíly.
 [Upraveno podle: Rentzeperi E, et al. *J Pers Med* 2022;12(3):454.]

perorálně vyvolá větší sekreci inzulínu než podání stejné dávky inzulínu parenterálně. Později byl u diabetiků 2. typu popsán deficit inkretinové sekrece – snížený inkretinový efekt. Tento princip popsal již francouzský fyziolog Claude Bernard, žijící v Purkyňově době v 19. století. Domníval se však, že je vysvětlitelný vychytáním perorálně podané glukózy játry. Až po desítkách let byly popsány glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a tzv. gastrický inhibiční peptid (GIP). Později byl zjištěn velký význam tohoto hormonu pro sekreci inzulínu, aniž bylo jeho působení na žaludek

zpochybněno. Ujal se nový název glukózo-dependentní inzulinotropní peptid, a původní zkratka GIP tak mohla zůstat.

V roce 1980 byl ze slin ještěrky *Gila monster* izolován exendin stimulující produkci inzulínu. Endokrinolog John Eng požádal o patent a v roce 1990 prodal licenci firmě Amylin Pharmaceuticals. Na základě výsledků těchto výzkumů byl vyvinut první přípravek působící na bázi GLP-1, exenatid, tzv. GLP-1 agonista neboli inkretinové mimetikum. Tato molekula je na rozdíl od původního GLP-1 produkovaného střevními buňkami odolná proti rychlému rozložení. Exenatid byl jako Byetta povolen v USA pro léčbu diabetiků 2. typu v dubnu 2005 a v Evropě získal souhlas začátkem roku 2007. U nás je podáván od roku 2008. Nevýhodou subkutánně podávaného analoga GLP-1 exenatidu s poločasem 2,4 hodiny je jeho krátký hypoglykemizující efekt (6–8 hodin), který znamená nutnost podávání léku dvakrát denně. Později byla vyvinuta inkretinová analoga podávaná 1× denně (liraglutid, lixisenatid), a dokonce 1× týdně (dulaglutid, semaglutid a depotizovaný exenatid Bydureon). Dnes se blíží klinické využití léků podávaných injekčně i podání 1× měsíčně.

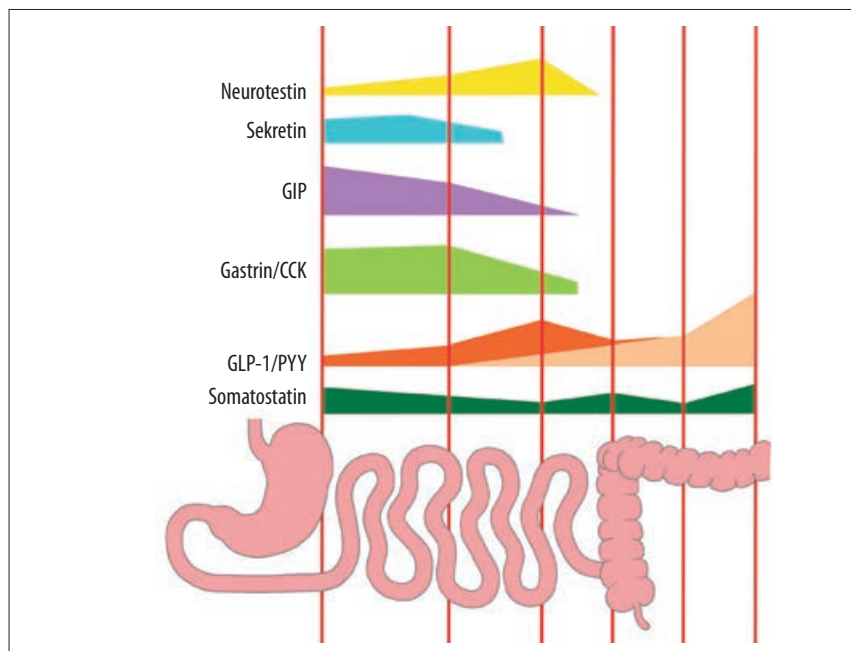
Souhrn zkušeností s podáváním těchto látek v diabetologii uvádí **obrázek 2.0.2**. Jde o účinná antidiabetika, v diabetologii zcela běžná. Hmotnost ovlivňují více u diabetiček a podle některých studií je i efekt na kompenzaci diabetu větší u žen. Dnes jsou některá podávána také ve fixní kombinaci s inzulínem. Liraglutid a semaglutid jsou schváleny i jako antiobezitika. Od září 2024 je v ČR dostupný tirzepatid – peptid se současným účinkem na receptory GLP-1 a GIP. Je velmi úspěšným antiobezitikem a antidiabetikem.

Inkretinů se dotýká i historie výzkumu dipeptidylpeptidázy 4 (DPP-4). Ta je rovněž dávná. Tento enzym byl popsán již v 60. letech minulého století a první inhibitory byly vyvinuty koncem 80. let. V roce 1994 se začaly zkoumat tzv. cyanopyrrolidiny. Úpravami těchto molekul se podařilo vyvinout antidiabeticky působící látky koncem 90. let, byly zahájeny pokusy na zvířatech a později klinické studie. Sitagliptin pak byl v roce 2006 první schválený inhibitor DPP-4. Vývoj léků byl komplikován problematikou selektivity, kdy starší látky inhibovaly rovněž dipeptidylpeptidázy 8 a 9 s mnoha potenciálními nežádoucími účinky. Dnes jde o běžně podávaná antidiabetika, slabší než injekční inkretinová mimetika. Nesnižují hmotnost a nepřinášejí pozitivní orgánové vlivy jako inkretinová analoga.

3 Fyziologie a patofyziologie inkretinů

Skupina hormonů trávicího traktu je velmi široká. Obvykle se dělí na gastrinovou (např. gastrin a cholecystokinin) a sekretinovou skupinu (např. GLP-1, glukagon, GIP). Původem jsou z tenkého střeva (od duodena až po ileum), ale i z tlustého střeva pankreatu, žaludku a štítné žlázy. Sekrece vybraných hormonů je znázorněna na **obrázku 3.0.1**.

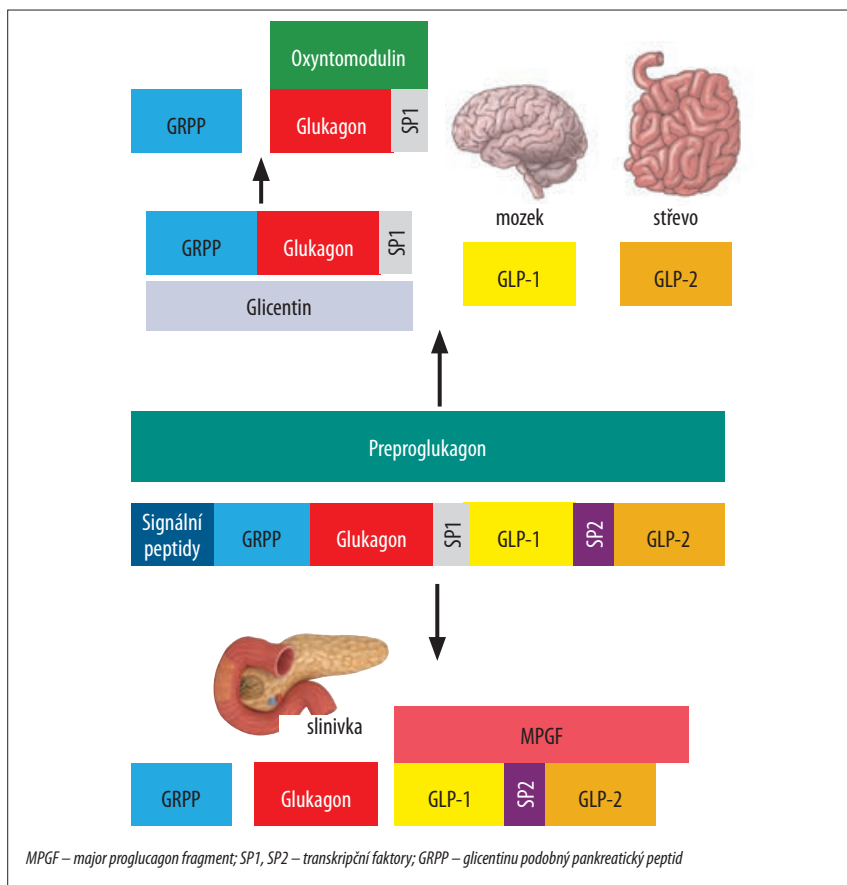
Zmíněný GLP-1 (sekretinová skupina) je tvořen zejména v ileu. Zvyšuje sekreci inzulinu a supresi glukagonu, zpomaluje evakuaci žaludku a působí anorekticky. Vyskytuje se i v centrálním nervovém systému (CNS). GIP, secernovaný zejména



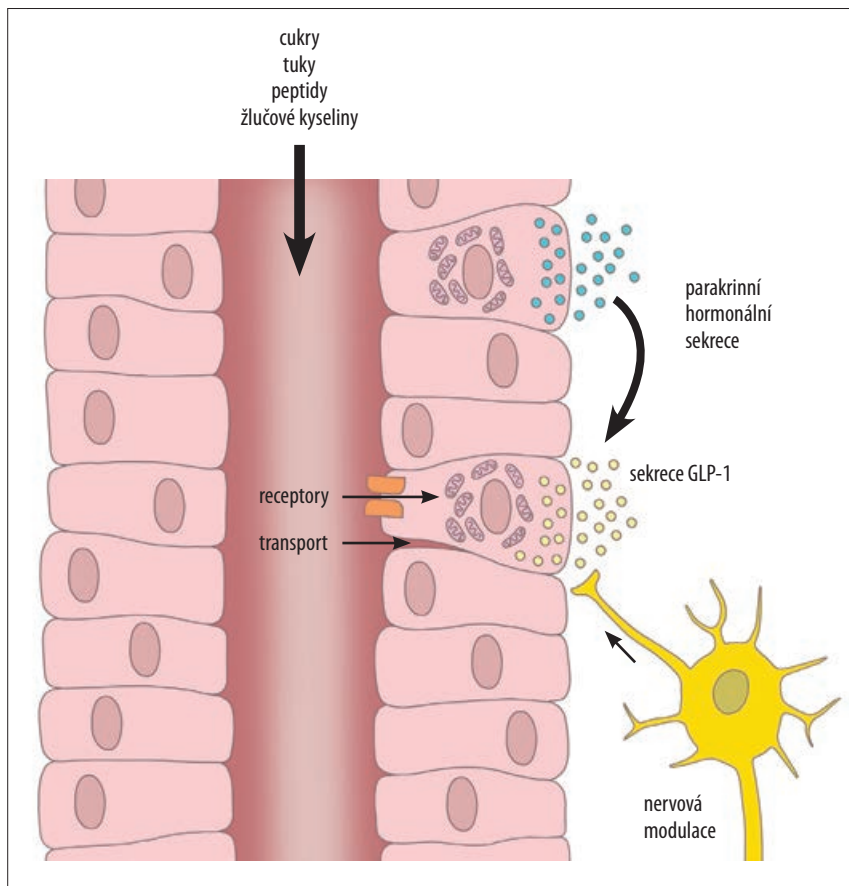
Obr. 3.0.1 – Sekrece inkretinů v různých částech trávicího traktu. CCK – cholecystokinin, GIP – gastrický inhibiční polypeptid, PYY – peptid YY [Upraveno podle: Korbonits M, et al, 2008.]

v duodenu a jejunu, ovlivňuje žaludeční sekreci, a především sekreci inzulinu a glukagonu. Některé inkretiny nepůsobí systémově, ale jen lokálně parakrinně. Řada jich zatím nenašla využití ve farmakoterapii, např. gastrin, cholecystokinin, vazopresin, intestinální peptid (VIP), apelin, motilin, pankreatický polypeptid (PP), peptid YY, neuropeptid Y, neurotensin (vznikající v nervových zakončeních GIT), polypeptid uvolňující gastrin (GRP), ghrelin, glicentin, GLP-2, GRPP – glicentinu podobný pankreatický peptid. V kombináční léčbě je využíván kalcitonin – hormon štítné žlázy a inkretin v širším smyslu slova.

Většinu hormonů lze odvodit z molekuly preproglukagonu (**Obr. 3.0.2**). Farmakologickému využití se blíží v diabetologii a obezitologii využití amlinu, glukagonu,



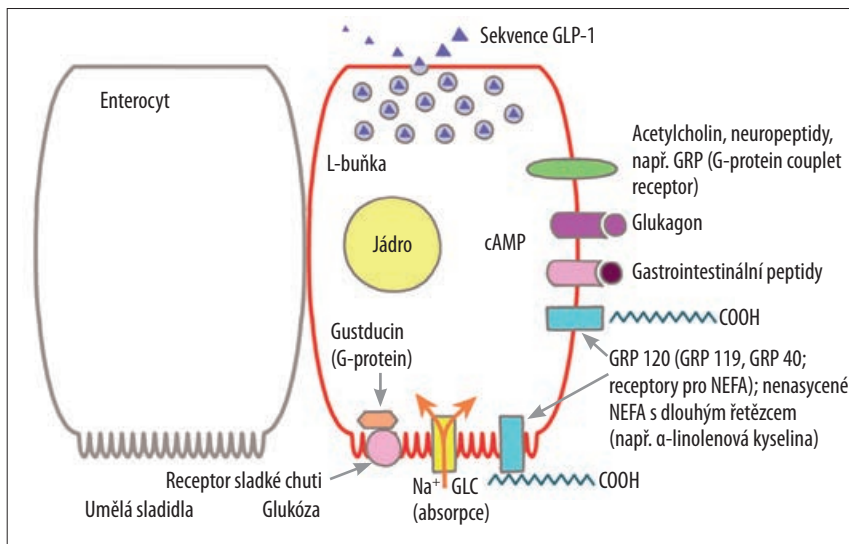
Obr. 3.0.2 – Vztah molekul inkretinů k preproglukagonu. [Upraveno podle: Korbonits M, et al., 2008.]



Obr. 3.0.3 – Fyziologické vlivy na sekreci GLP-1 ve střevě. [Upraveno podle: Korbonits M, et al., 2008]

kalcitoninu a oxyntomodulinu. Oxyntomodulin je sekretován v colon a působí na receptory GIP, receptor GLP-1 a zřejmě ovlivňuje i cirkadiánní efekty ve funkcích jater. Je i výrazným anorektikem. Amylin vzniká společně s inzulinem z β -buňkách pankreatu a je sekretován stokrát méně než inzulin. Zpomaluje motilitu žaludku a má anorektický efekt. Byl injekčně používán ve Spojených státech k tlumení postprandiálních hyperglykemií. Nyní zažívá nový rozvoj v kombinační léčbě (viz dále).

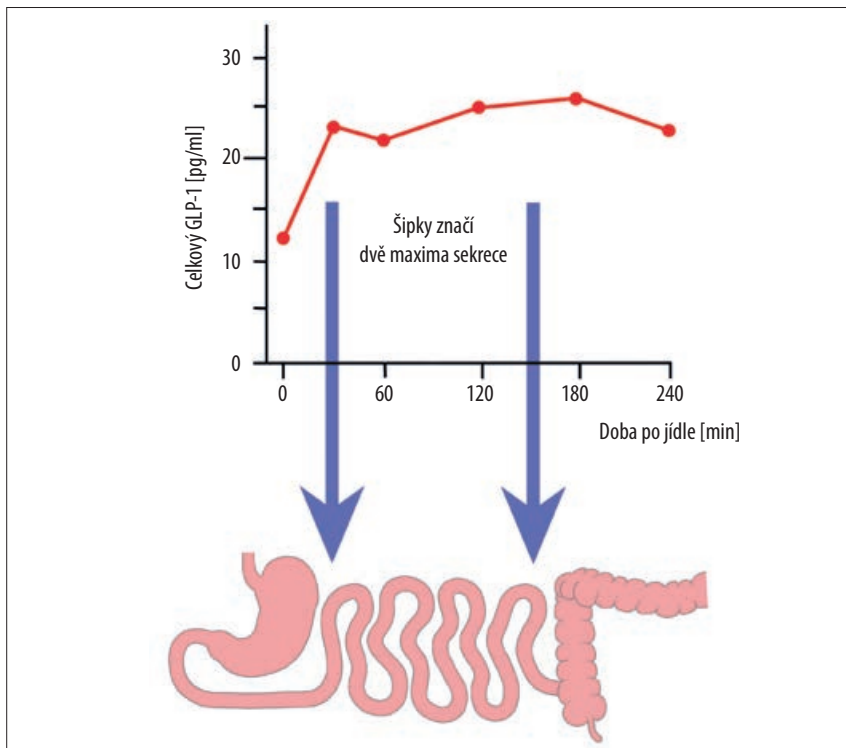
Pojem inkretinových hormonů není jasně ohraničen. Jde o hormony secernované trávicím traktem, zejména tenkým a tlustým střevem a v širším slova smyslu i žaludkem a žlázami trávicího traktu, především pankreatem.



Obr. 3.0.4 – Prokázané a hypotetické vlivy na L-buňku při sekreci inkretinů. [Upraveno podle: Nauck M. *Diabetologia* 1986;29:46–52.]

Mezi nejvýznamnější zástupce inkretinů dnes patří glukagon-like peptid 1 (GLP-1) a glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid/gastrický inhibiční polypeptid (glucose dependent insulinotropic polypeptide/gastric inhibitory polypeptide, GIP). Změna názvu tohoto hormonu ukazuje na vývoj našeho poznání od inhibice žaludeční sekrece až po významnější vliv na sekreci inzulinu. Podobně se měnil název jednoho z nejstarších inkretinů známého dříve jako pankreozymín na cholecystokinín. Někdy hovoříme také o sekretinové skupině hormonů a skupině hormonů, jež vycházejí z preglukagonu, tj. jejichž molekuly se odvozují od molekuly preproglukagonu.

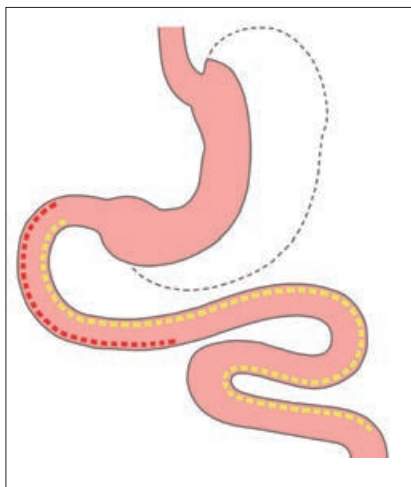
Fyziologicky je jejich sekrece stimulována složkami stravy, nervovou a humorální stimulací (**Obr. 3.0.3**), sekrece inkretinů se velmi liší v různých částech trávicího traktu (**Obr. 3.0.1**). Sekreční granula jsou pak z tzv. L-buněk uvolňována interakcí mnoha podnětů působících na úrovni buněčné a nitrobuňkové regulace (**Obr. 3.0.4**). GIP neměl pro léčbu diabetu dlouho význam, až do uvedení tirzepatidu na trh. Účinky GLP-1 jsou v současnosti předmětem širokého klinického využití. Proces vedoucí k uvolnění preformovaných sekrečních granul začíná zejména absorpcí glukózy prostřednictvím přenašečů glukózy v mikrokličkách lumenální membrány (kartáčového lemu). Další podněty zprostředkovávají receptory sladké chuti, receptory pro mastné kyseliny – NEFA, neurotransmitery (acetylcholin, peptid uvolňující gastrin a další), gastrointestinální hormony (GIP) a glukagon. Glukagon-like peptid 1 má dvě maxima sekrece (**Obr. 3.0.5**), v proximálním jejunu a v terminálním



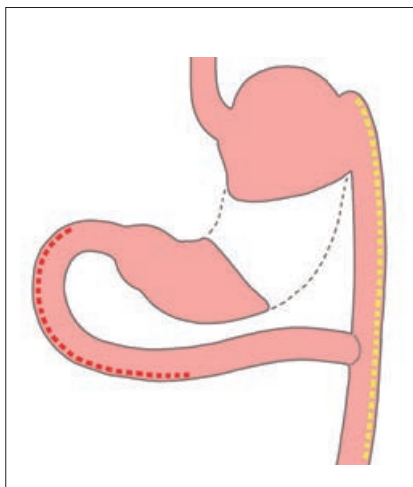
Obr. 3.0.5 – Časový průběh sekrece GLP-1 v závislosti na jídle. [Upraveno podle: Korbonits M, et al., 2008.]

ileu. Nativní GLP-1 má velmi krátký poločas účinku. Proto byly vyvinuty léky napodobující nebo ovlivňující jeho aktivitu: agonisté receptoru pro GLP-1 (exendiny a analoga GLP-1) a inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 (gliptiny).

Hormonální účinky inkretinů se projevují v mnoha orgánech, ale hlavně v endokrinním pankreatu, v játrech, ve střevě, v myokardu, cévní stěně a mozku. Jak je uvedeno v kapitole 9, jsou další orgánové a tkáňové efekty očekávané a jejich uznání ve formě indikací v nových lécích je pravděpodobné. Dominantním účinkem inkretinů je obecně regulace energetické homeostázy. Stimulují sekreci inzulínu v závislosti na glykemii, zpomalují vyprazdňování žaludku a suprimují chuť k jídlu. Ve zvířecích studiích podporují proliferaci beta-buněk a inhibují jejich apoptózu. GLP-1 účinkuje vazbou na specifický receptor GLP-1, který je exprimován v mnoha orgánech – v pankreatických ostrůvcích a beta-buňkách, v srdci, centrálním nervovém systému, ledvinách, plicích a trávicím traktu. GLP-1 a GIP jsou degradovány – štěpeny – enzymem dipeptidylpeptidázou 4. Inhibitory DPP-4 (gliptiny) inhibují



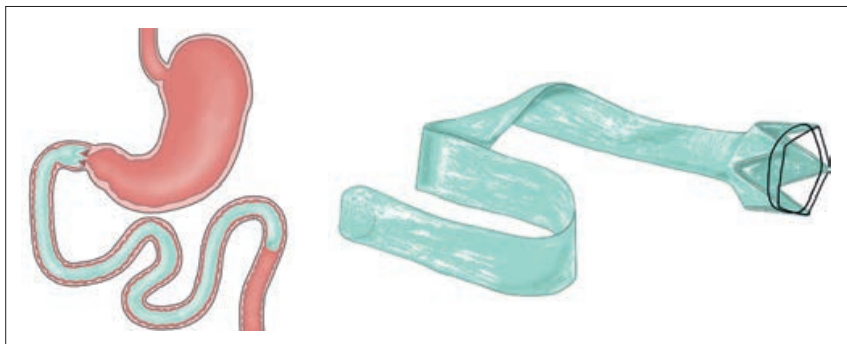
Obr. 3.0.6 – Horní střevní hypotéza efektu bariatrické chirurgie: změni se sekrece inkretinů omezením kontaktu s trávěninou či rychlou pasází – červené tečky, změni se sekrece inkretinů časnou stimulací – žluté tečky.



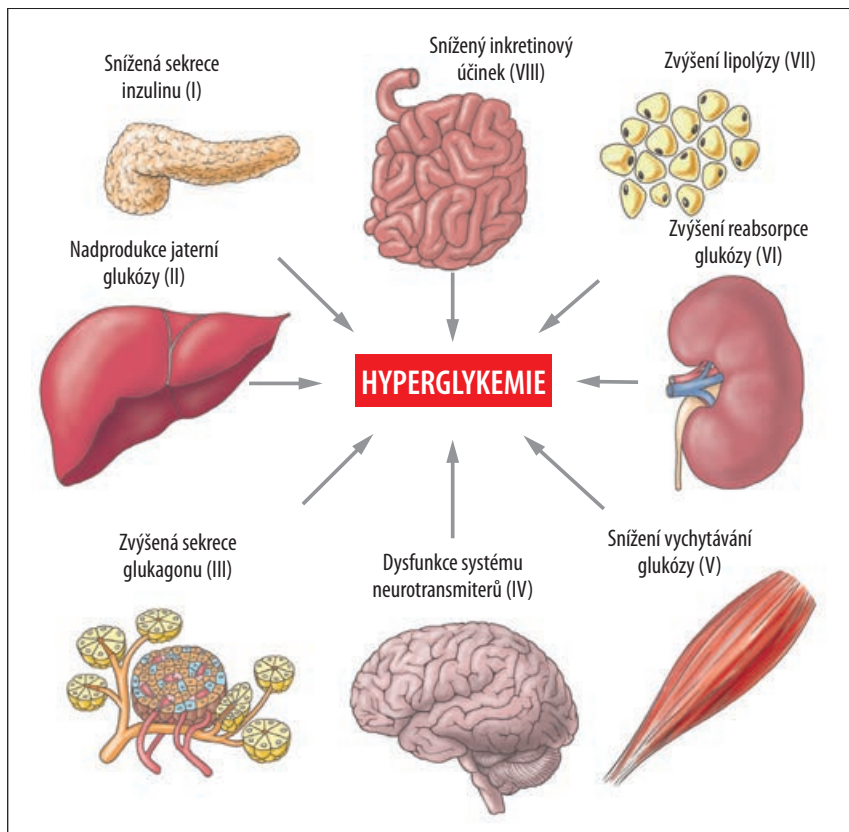
Obr. 3.0.7 – Dolní střevní hypotéza efektu bariatrické chirurgie: změni se sekrece inkretinů omezením kontaktu s trávěninou či rychlou pasází – červené tečky, změni se sekrece inkretinů časnou stimulací – žluté tečky.

enzymatickou aktivitu DPP-4, čímž dochází ke zvýšení endogenních koncentrací GLP-1 (a také GIP).

Změny sekrece inkretinů jsou rovněž prozkoumány u výkonů bariatrické chirurgie. O těchto výkonech je známo, že výrazně zlepšují kompenzaci diabetu a až v 90 % případů vedou k jeho remisi. Dnes existují dvě hypotézy vysvětlující efekt bariatrické chirurgie. Takzvaná horní střevní hypotéza (**Obr. 3.0.6**) uvádí, že u restriktivních



Obr. 3.0.8 – Léčba obezity tzv. EndoBarrierem (duodenojejunální sleeve).



Obr. 3.0.9 – De Fronzův oktet; osm mechanismů uplatňujících se v patogenezi diabetu 2. typu. [Upraveno podle: de Fronzo RA. *Diabetes* 2009;58:773–795.]

výkonů jsou střevní buňky sekretující inkretiny ovlivněny rychlou pasáží tráveniny. Dolní střevní hypotéza (**Obr. 3.0.7**) naopak říká, že efektů se dosahuje tím, že buňky horní části střeva nejsou tráveninou stimulovány a buňky distálního ilea secernující GLP-1 jsou stimulovány časně a velmi výrazně. Zvláště zajímavé jsou experimentální efekty tzv. EndoBarrieru (duodenojejunální sleeve), kdy je umělohmotnou trubicí oddělena trávenina od horního duodena (**Obr. 3.0.8**). U většiny pacientů dochází k remisi diabetu. Předpokládá se, že se tak brání sekreci hypotetického duodenálního diabetogenního inkretinu. Přestože počty bariatrických výkonů stoupají, nebude možné odoperovat počty pacientů, kteří diabetes mají. Patofyziologie efektů bariatrické chirurgie je tak předmětem rozsáhlého výzkumu, který zcela jistě také povede k vývoji nových farmak, nejspíše na bázi inkretinů. Dnes se moderní

Tab. 3.0.1 – Účinky antidiabetik na složky de Fronzova oktetu

	Počet přímých účinků	Počet nepřímých účinků	Konkrétní účinky podle obr. 3.9	Celkem
Metformin	2	4	I, II, III, V, VII, VIII	6
Deriváty sulfonylurey	1	2	I, II, V	3
Akarbóza	0	1–2	II, V	1–2
Thiazolidindiony	2	1–2	I, II, V, VII	3–4
Gliptiny	0	6	I, II, III, V, VII, VIII	6
Analoga GLP-1	7	0	I, II, III, IV, V, VII, VIII	7
Glifloziny	1	5	I, II, V, VI, VII, VIII	6

GLP-1 – glukagonu podobný peptid 1 (glucagon-like peptide-1).

inkretinová analoga běžně podávají před bariatrickým výkonem a v určité fázi po výkonu brání poklesu efektu bariatrické léčby.

V posledních desetiletích 20. století jsme léčili diabetes 2. typu podle potřeby léky, které zlepšují převážně inzulinovou senzitivitu (metformin a thiazolidindiony), a léky ovlivňujícími kvalitativně i kvantitativně inzulinovou sekreci (zejména deriváty sulfonylurey). Dnes víme, že patogeneze diabetu 2. typu je složitější a byl popsán tzv. de Fronzův oktet (**Obr. 3.0.9**). Patogeneze diabetu 2. typu se tak může účastnit až osm poruch. Jejich kvantitativní vyjádření je pak velmi individuální. Antidiabetika ovlivňují osm uvedených poruch velmi různě a zároveň často i různými mechanismy (**Tab. 3.0.1**).

Inkretinová léčba jak inhibitory DPP-4, tak zejména injekčními inkretinovými analogy má dnes ve farmakoterapii diabetu 2. typu dominantní postavení, neboť ovlivňuje prakticky celý de Fronzův oktet, a léčí tedy diabetes 2. typu velmi komplexně.

Položíme-li si otázku, proč je vyvíjeno tolik inkretinových léků, které mají často stejné složení (např. kombinaci GLP-1/GIP), je odpověď dána komplexitou působení inkretinů. Inkretinové receptory patří do skupiny tzv. s G-proteinem spojených receptorů (G-protein-coupled receptors – GPCR). Na efekt vzniká adaptace vazbou na tzv. arrestin (arrestin mohou zabránit dalšímu spárování receptorů s G-proteiny, což vede k desenzibilizaci receptorů a ukončení signalizace). Některé vyvíjené léky (např. GLP-1/GIP analog CT-388) vazbu na arrestin nemají, a proto pravděpodobně méně snižují účinek v průběhu času.

Po stručném přehledu inkretinů a jejich fyziologii následuje přehled indikací inkretinové léčby.

4 Inhibitory DPP-4

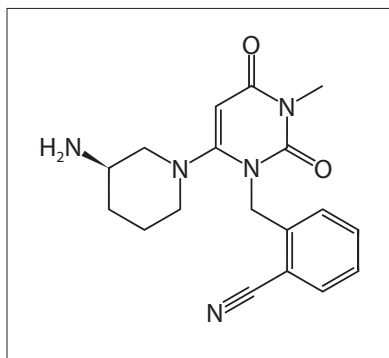
Gliptiny neboli inhibitory DPP-4 se staly v současnosti běžně používanou skupinou perorálních antidiabetik. Inhibují dipeptidylpeptidázu 4 a tím blokují inaktivaci inkretinových hormonů. Nepřímo tak modulují funkci alfa- i beta-buněk a sekreci inzulínu i glukagonu bez rizika hypoglykemie a hmotnostního vzestupu. Za poslední léta se postupně do klinického užívání dostalo pět látek, které jsou z klinického hlediska v efektu na diabetes málo odlišné – sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin a alogliptin. Všechny používáme v kombináční léčbě s dalšími perorálními antidiabetiky u diabetu 2. typu.

Gliptiny fungují na inkretinovém principu. Inhibují enzym dipeptidylpeptidázu 4, která přirozené inkretiny fyziologicky velmi rychle odbourává. Na rozdíl od injekčních inkretinových analog mají blokátory dipeptidylpeptidázy 4 výhodu v perorální tabletové formě podání, i když tato výhoda zmizela po zavedení orálních inkretinových analog, jejichž skupina se bude dále rozšiřovat.

Gliptiny jsou celosvětově považovány za důležitou skupinu perorálních antidiabetik, kterou lze kombinovat s mnoha dalšími antidiabetiky včetně inzulínu. Zvyšují tvorbu inzulínu pouze při hyperglykémii a snižují rovněž jaterní glukoneogenezi. Upravují tedy sekreci inzulínu úměrně glykémii. Účinkují na alfa- i beta-buňky, užívají se obvykle jednou denně perorálně a neovlivňují tělesnou hmotnost.

U celé skupiny je opakovaně diskutováno o selektivitě k dipeptidylpeptidáze 4 a o možném ovlivnění dalších dipeptidáz s efekty imunologickými a onkologickými. Jedná se o léky, které mohou nahradit podání derivátů sulfonylurey, od nichž se liší tím, že nevyvolávají hypoglykemie. Žádné zásadní negativní efekty vyvolané tímto mechanismem nebyly zachyceny. Na **obrázku 4.0.1** je příklad chemické struktury gliptinu. Gliptiny mohou nahradit podání derivátů sulfonylurey, od kterých se liší tím, že nevyvolávají hypoglykemie.

Studie s dlouhodobým podáním ukazují, že efekt podávání se udrží déle než u derivátů sulfonylurey. Podání inhibitorů DPP-4 má však i další výhody. Pacienti se středně těžkým a těžkým selháním ledvin přecházeli na inzulínovou léčbu a z dalších léků se jim mohl podávat jen sulfonylureový derivát gliquidon. Inhibitory DPP-4



Obr. 4.0.1 – Příklad chemické struktury gliptinu (alogliptin).

jsou na tom mnohem lépe. Gliptiny se dnes již mohou v redukované dávce při renálním selhání podávat. Výhodné je zejména podávání linagliptinu, který se prakticky vůbec neeliminuje renálně a lze ho podat bez redukce dávky i u pacientů s renální insuficiencí a u dialyzovaných pacientů. Linagliptin je možné podat i při jakémkoli poškození jaterních funkcí.

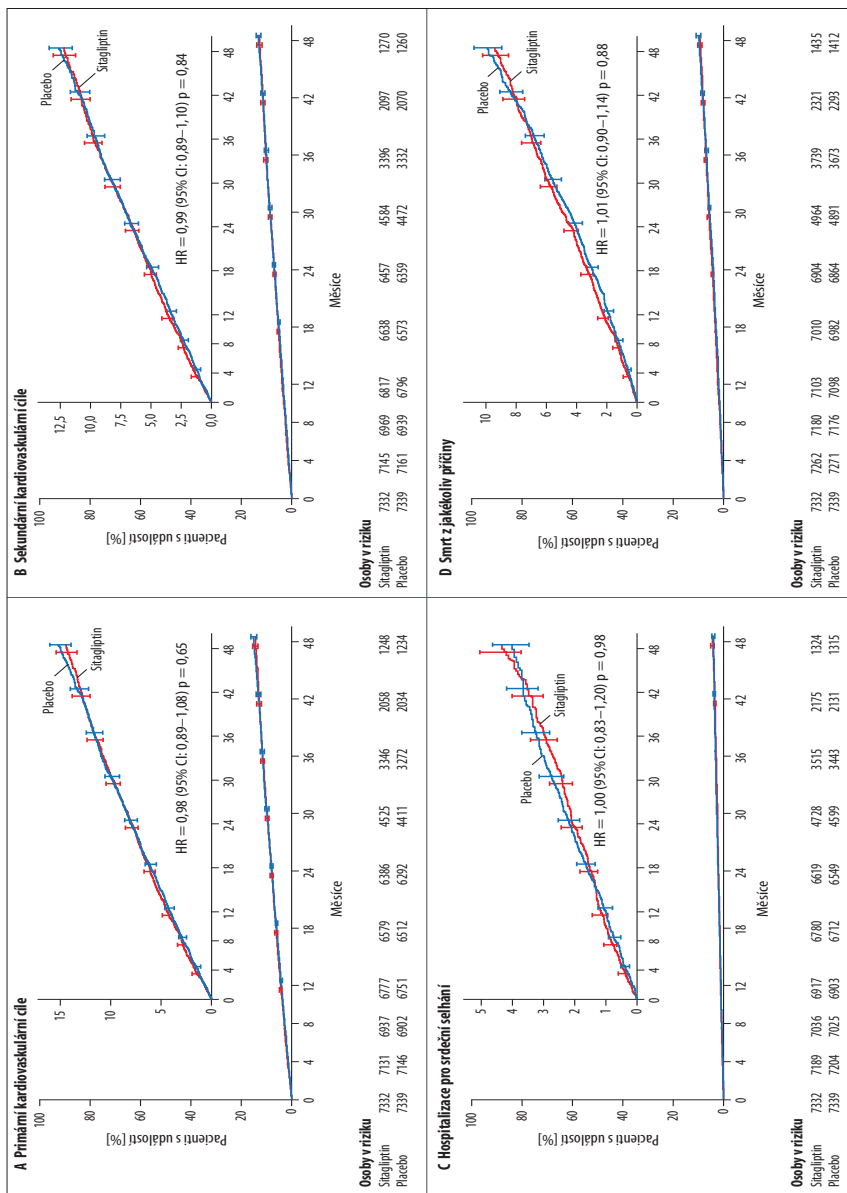
V antidiabetickém efektu se v současnosti používané gliptiny neliší a snižují HbA_{1c} přibližně o 0,5–1 % v monoterapii a prakticky stejně po přidání k metforminu. Výhodné je i podávání s inzulinem, což má určitou logiku. Dlouhodobě působící inzulin suprimuje noční tvorbu glukózy a gliptin příznivě ovlivní postprandiální sekreci inzulinu.

Funkčně jde o dvě skupiny látek: kompetitivní inhibitory (sitagliptin, alogliptin a linagliptin) a substráty fungující jako inhibitory s kovalentní vazbou (vildagliptin a saxagliptin). Zatím nebyly z klinického hlediska rozdíly mezi oběma skupinami. Jedna z mála studií přímo srovnávajících dva gliptiny, sitagliptin a vildagliptin, zjistila menší fluktuace glykemií při léčbě vildagliptinem 2× denně než při léčbě sitagliptinem 1× denně přes srovnatelný pokles glykemie a HbA_{1c} .

V roce 2015 byla ukončena již třetí velká mortalitní klinická studie s gliptiny u pacientů s diabetes mellitus 2. typu a kardiovaskulárním onemocněním. Jedná se o studie TECOS, SAVOR a EXAMINE s léky sitagliptinem, saxagliptinem a alogliptinem. Studie zahrnuly téměř 37 000 nemocných. Tyto studie prokázaly kardiovaskulární bezpečnost inhibitorů DPP-4. **Obrázek 4.0.2** ukazuje výsledky studie TECOS jako příklad kardiovaskulární neutrality sitagliptinu. Prokázaná je i účinnost na snižování glykemie, resp. glykovaného hemoglobinu a bezpečnost z pohledu onemocnění pankreatu. Gliptiny je třeba zatím považovat za kardiovaskulárně neutrální léky. Jen ve studii SAVOR došlo k mírnému zvýšení případů srdečního selhání bez zvýšení počtu jiných kardiovaskulárních příhod.

Gliptiny nemají obecně významnější kontraindikace mimo alergie na účinnou látku a nutnost snížit dávku na polovinu při poklesu clearance kreatininu pod 0,5 ml/s u všech gliptinů kromě linagliptinu, který je možné podávat bez omezení i u dialyzovaných.

U vildagliptinu byly hlášeny vzácné případy poruchy funkce jater (včetně hepatitidy). V těchto případech byli pacienti obvykle asymptomatictí, bez klinických následků, a výsledky funkčních jaterních testů se po vysazení léčby vrátily k normálním hodnotám. Jaterní funkční testy by měly být provedeny před zahájením léčby vildagliptinem, aby byly známy jejich výchozí hodnoty. Jaterní funkční testy musí být během prvního roku léčby tímto lékem monitorovány v tříměsíčních intervalech, dále pak pravidelně v průběhu léčby. Pacientům, u nichž se zjistí zvýšení hladin transamináz, by mělo být pro potvrzení nálezů provedeno další vyšetření funkce jater. U těchto pacientů by mělo být prováděno i nadále vyšetření jaterních funkcí, a to až do doby, než se zvýšení vrátí k normálním hodnotám. Pokud by zvýšení AST nebo ALT bylo 3× vyšší než horní hranice normálu (ULN) nebo zvýšení přetrvávalo, doporučuje se léčbu vildagliptinem ukončit. U pacientů, u kterých se objeví žloutenka nebo jiné příznaky naznačující poškození funkce jater, musí být léčba přípravkem ukončena.



Obr. 4.0.2 – Výsledky studie TECOS. [Upraveno podle: Green JB, et al. *N Engl J Med* 2015;373 (3):232–242.]

Podání vildagliptinu a dalších léků, kde neproběhla kardiovaskulární studie, se nedoporučuje při srdeční nedostatečnosti NYHA IV a III.

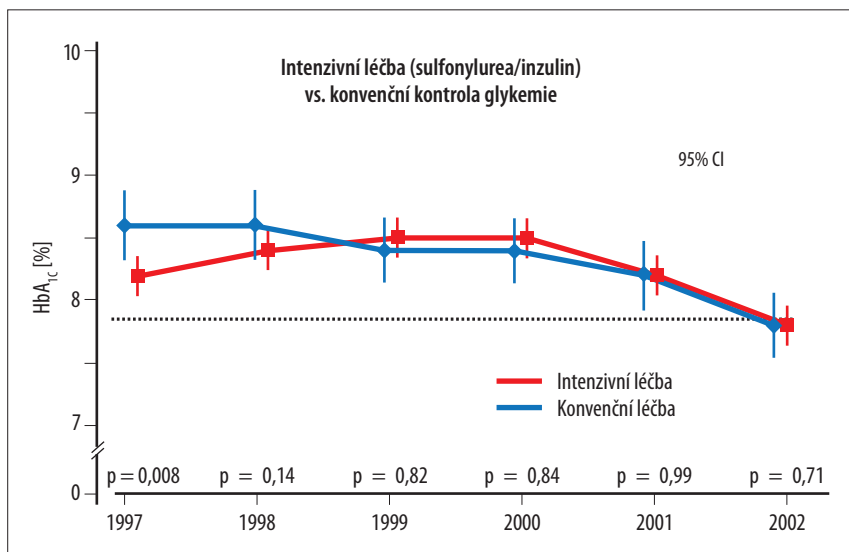
Obecně je dále podávání všech gliptinů spojováno s malým rizikem rozvoje akutní pankreatitidy. Pacienty je nutno poučit o charakteristickém symptomu akutní pankreatitidy – přetrvávající silné bolesti břicha. V případě podezření na pankreatitidu musí být gliptin vysazen, pokud je akutní pankreatitida potvrzena, přípravek nesmí být znovu nasazen. U pacientů s pankreatitidou v anamnéze je nutno postupovat opatrně.

U gliptinů obecně byly hlášeny závažné hypersenzitivní reakce. Tyto reakce zahrnují anafylaxi, angioedém a kožní exfoliativní stavy včetně Stevensova-Johnsonova syndromu. Propuknutí těchto reakcí nastalo během prvních tří měsíců po zahájení léčby, několik hlášení se vyskytlo po první dávce přípravku. Jestliže je podezření na hypersenzitivní reakci, užívání přípravku je nutno přerušit. Je třeba zhodnotit další možné příčiny této příhody a zahájit jinou léčbu diabetu. Vyšší riziko je pravděpodobně u pacientů současně léčených inhibitory ACE (angiotenzin konvertujícího enzymu). Riziko klinicky významných interakcí při podávání gliptinů je nízké. Malé riziko interakcí je jen u antimykotik. Gliptiny lze tedy pokládat za velmi bezpečná antidiabetika, která jsou oblíbená i ve fixních kombinacích s metforminem.

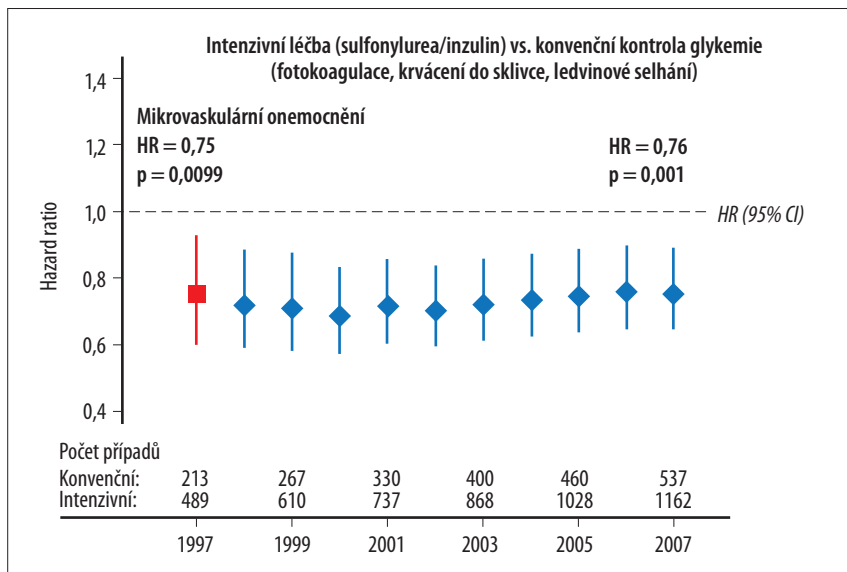
5 Inkretinová analoga v léčbě diabetu 2. typu

V posledních deseti letech prokázalo několik studií, jak důležitá je léčba diabetu na počátku onemocnění. Moderní pohled na diabetes je skoro jako pohled na infekční onemocnění. Diabetes je nejlepší vyléčit hned na počátku a dosáhnout normoglykemie. Proto pozdější (sice účinná, kombinační a i drahá) léčba už nemusí mít požadovaný efekt. To ukázala například extenze studie UKPDS a tzv. fenomén glykemické paměti.

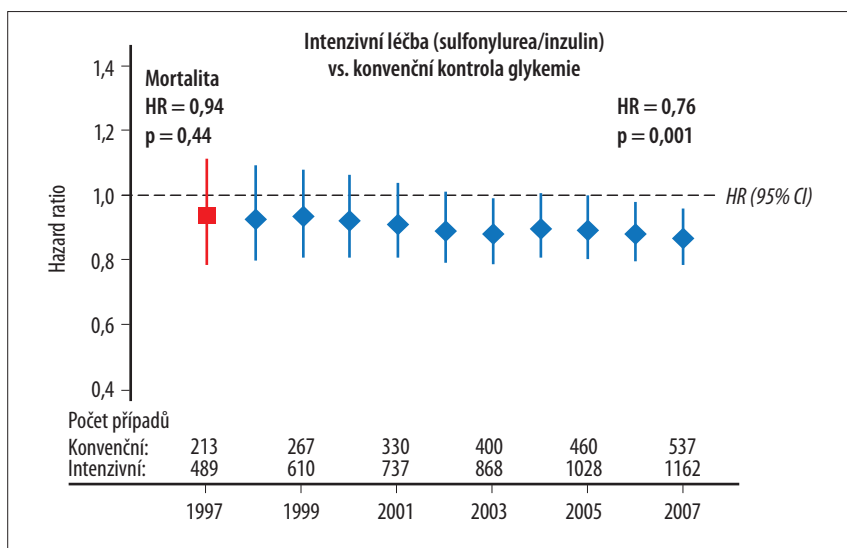
I když se intenzivně a konvenčně léčená skupina po ukončení studie lišily, bylo odslepením studie a podáním tehdy nejlepší účinné léčby dosaženo rychlého srovnání kompenzace. Přesto se skupina léčená na počátku intenzivněji v mortalitě a morbiditě lišila ještě po více než 10 letech (**Obr. 5.0.1–3**) a později bylo prokázáno, že i po více než 20 letech (analýza UKPDS91 byla publikovaná v roce 2024). Podobný efekt nelze



Obr. 5.0.1 – Vývoj hladin glykovaného hemoglobinu v čase v prodloužení studie UKPDS. [Upraveno podle: Holman RR, et al., 2008.]



Obr. 5.0.2 – Výskyt komplikací diabetu v závislosti na kompenzaci diabetu v prodloužení studie UKPDS. [Upraveno podle: Holman RR, et al., 2008.]



Obr. 5.0.3 – Mortalita v prodloužení studie UKPDS. [Upraveno podle: Holman RR, et al., 2008.]

prokázat u hypertenze diabetiků. Podle těchto principů je dnes přístup k nově zjištěným diabetikům jiný. Několik studií s rychlou kompenzací diabetu (inzulinem, inzulinovou pumpou, kombinací antidiabetik včetně pioglitazonu) potvrzuje, že u vysokého procenta diabetiků dochází k remisi diabetu. U nově zjištěných diabetiků s výraznější hyperglykemií dnes volíme cílovou hodnotu glykovaného hemoglobinu pod 45 mmol/mol. Zde je velmi výhodné použít inkretinová analoga. Je dnes tedy chybou při HbA_{1c} přesahujícím 60 mmol/mol nasadit metformin a čekat na efekt tři měsíce.

Historie podání inkretinových analog je, jak bylo uvedeno, delší než podávání inhibitorů DPP-4. Jde o léky podávané injekčně 2× či 1× denně, případně 1× týdně a perspektivně i 1× měsíčně.

5.1 Exenatid

Již od roku 2008 byl u nás podáván exenatid (Byetta). Dnes je s ohledem na podávání 2× denně užíván již minimálně. Jeho chemická struktura je uvedena na **obrázku 5.1.1**.

Je indikován k léčbě diabetes mellitus 2. typu v kombinaci s:

- metforminem,
- deriváty sulfonylurey,
- thiazolidindiony,
- metforminem a sulfonylureou,
- metforminem a thiazolidindionem,
- s bazálním inzulinem

u dospělých osob, u kterých není dosaženo dostatečné kontroly glykemie při podávání maximálních tolerovaných dávek perorálních přípravků.

Celá historie podání exenatidu se opakovala stejně i u dalších inkretinových analog uvedených později na trh. Byl sledován efekt na glykemii, HbA_{1c} a hmotnost, sledovala se kardiovaskulární a renální bezpečnost. Podobně již zde byla léčba zahajována menší dávkou léku a později navýšena s ohledem na časté gastrointestinální vedlejší účinky, které obvykle odezní a umožní navýšení dávky.

Léčba by podle SPC měla být zahájena dávkou 5 µg podávanou dvakrát denně alespoň po dobu jednoho měsíce, aby se zlepšila snášenlivost. Potom může být dávka zvýšena na 10 µg dvakrát denně pro další zlepšení kontroly glykemie. Dávky vyšší než 10 µg dvakrát denně se nedoporučují. Byetta byla od počátku dostupná v předplněném peru s dávkami buď 5 µg, nebo 10 µg exenatidu.

U pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 0,8 až 1,3 ml/s) není zapotřebí úprava dávkování. U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu 0,5 až 0,8 ml/s) by zvyšování dávky z 5 µg na 10 µg mělo probíhat obezřetně. Byetta není doporučena u pacientů v konečném stadiu renálního selhávání nebo se závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu < 0,5 ml/s); u pacientů s jaterní nedostatečností není zapotřebí úprava dávkování. Jednotlivá dávka by měla být podána ve formě subkutánní injekce do

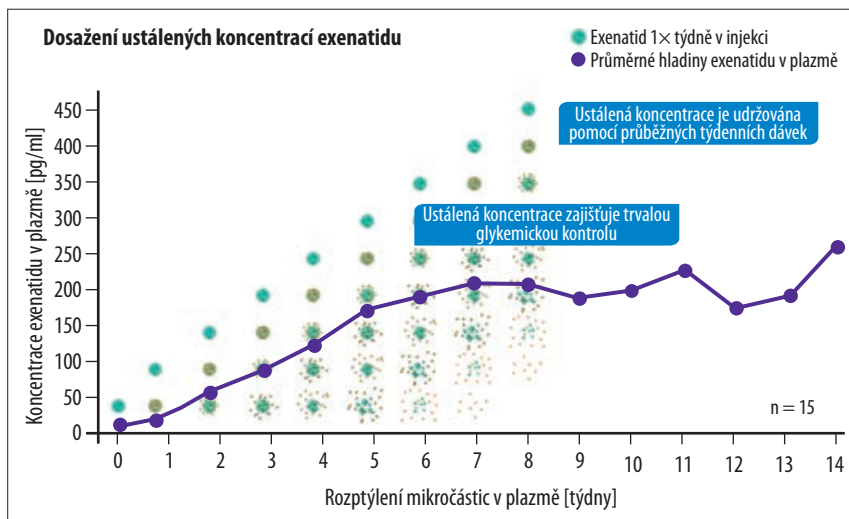
5.2 Exenatid ER

Po několikaletém používání dalších inkretinových analog (exenatidu, liraglutidu a lixisenatidu) byl uveden na trh depotizovaný exenatid podávaný 1× týdně Bydureon. Nová forma exenatidu je označována někdy QW (1× týdně), jindy ER (s pomalým uvolňováním). Bydureon je suspenze pro injekční podání s prodlouženým uvolňováním exenatidu. Jedna injekční lahvička obsahuje 2 mg exenatidu. Lék si připravuje sám pacient smícháním prášku s rozpouštědlem. To bylo do konce roku 2015 poměrně komplikované, ale od ledna 2016 je k dispozici nové aplikační pero, kde je protřepání suspenze velmi snadné. Bydureon je indikován k léčbě diabetes mellitus 2. typu v kombinaci s jednou z pěti následujících možností podání antidiabetik:

1. metformin,
2. deriváty sulfonylurey,
3. thiazolidindiony,
4. metformin se sulfonylureou,
5. metformin s thiazolidindionem.

Indikován je u dospělých pacientů, u kterých není dosaženo dostatečné kontroly glykemie při podávání maximálních tolerovaných dávek uvedených kombinací antidiabetik. Dosud nejsou zkušenosti s kombinací s inzulinem.

Doporučená dávka je 2 mg exenatidu podaná jednou týdně. U pacientů převáděných z jiného inkretinového analogu může dojít k přechodnému zvýšení



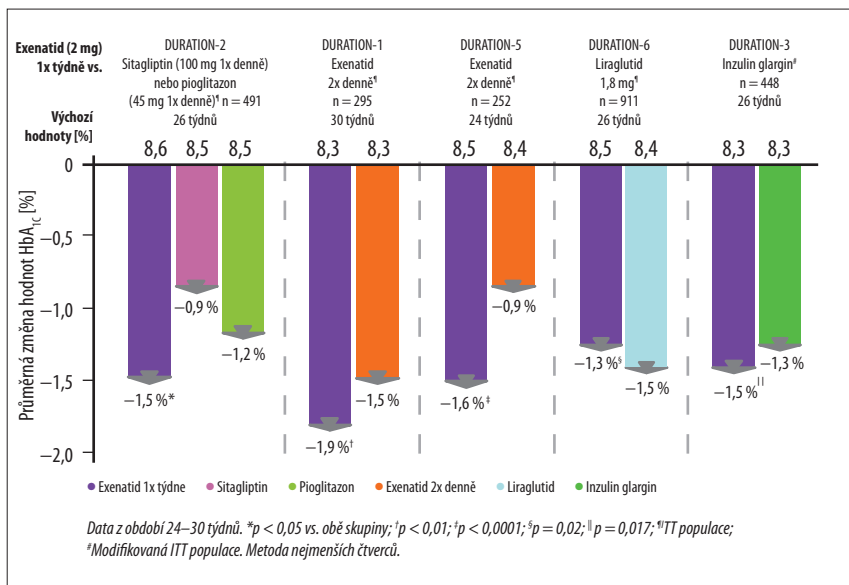
Obr. 5.2.1 – Technologie mikročastic zajišťuje ustálenou koncentraci exenatidu při aplikaci 1× týdně; znázorněno postupné rozpouštění jednotlivých podkožních depot exenatidu. [Upraveno podle: Kim D, et al. *Diabetes Care* 2007;30:1487–93.]

hladiny glukózy v krvi, která se zpravidla upraví během prvních dvou týdnů po zahájení léčby. To souvisí s postupným dosažením dostatečné terapeutické hladiny (Obr. 5.2.1). Podobného vzestupu hladiny dosahují i novější inkretinová analoga podávaná 1× týdně, semaglutid, dulaglutid a tirzepatid, i když jiným mechanismem.

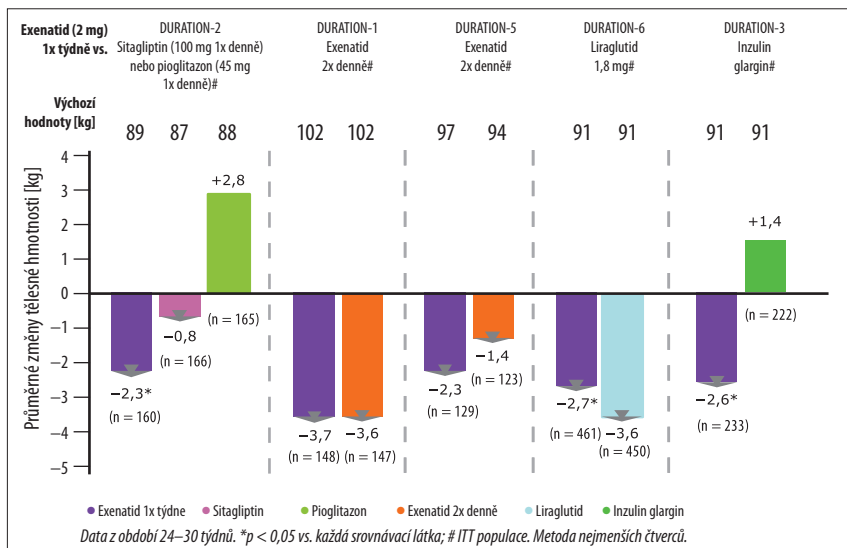
U pacientů s mírnou renální nedostatečností (clearance 0,8 až 1,3 ml/s) není zapotřebí úprava dávky. U pacientů se středně závažnou renální nedostatečností (clearance kreatininu pod 0,8 ml/s) se podávání přípravku nedoporučuje. U pacientů s jaterní nedostatečností není zapotřebí úprava dávky.

Přípravek Bydureon je určen k aplikaci pacientem. Jednotlivá dávka musí být aplikována subkutánně do oblasti břicha, stehna nebo zadní části paže ihned po přípravě suspenze (prášku v rozpouštědle).

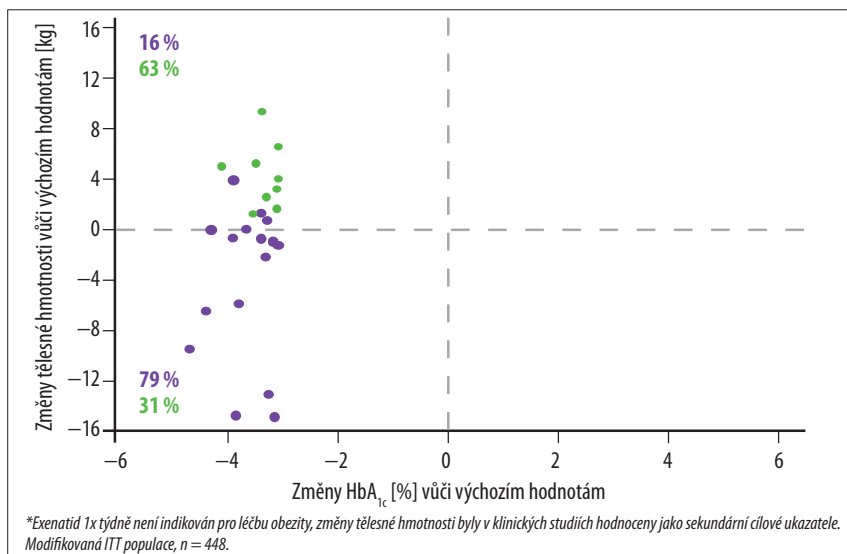
Kontraindikací je stejně jako u Byetty jen alergie na přípravek a obsažené pomocné látky. Použití přípravku je často spojeno s nežádoucími účinky v oblasti gastrointestinálního traktu, nauzeou, zvracením a průjemem. Z tohoto důvodu se přípravek nedoporučuje u pacientů se závažným gastrointestinálním onemocněním. Vzácně byly spontánně hlášeny případy akutní pankreatitidy. Pacienti by měli být informováni o charakteristických symptomech tohoto onemocnění. V případě podezření na pankreatitidu by měla být léčba ihned ukončena. Lékové interakce jsou minimální a nejsou vyžadovány ani úpravy dávek léčivých přípravků senzitivních na zpomalení vyprazdňování žaludku.



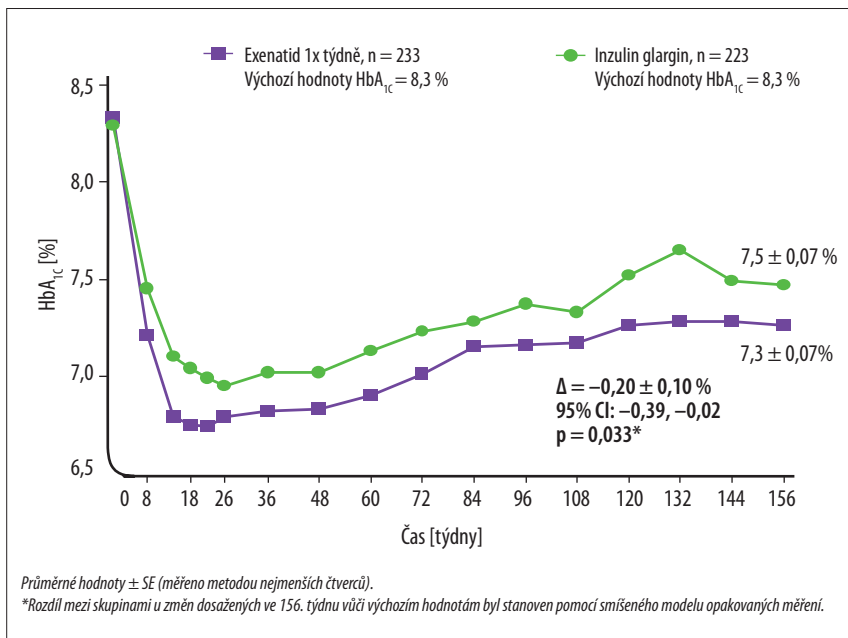
Obr. 5.2.2 – Studie DURATION: léčba exenatidem 1× týdně vedla k poklesu HbA_{1c} o –1,3 % až –1,9 %. [Upraveno podle: Diamant M, et al. Lancet 2010;375:2234–2243.]



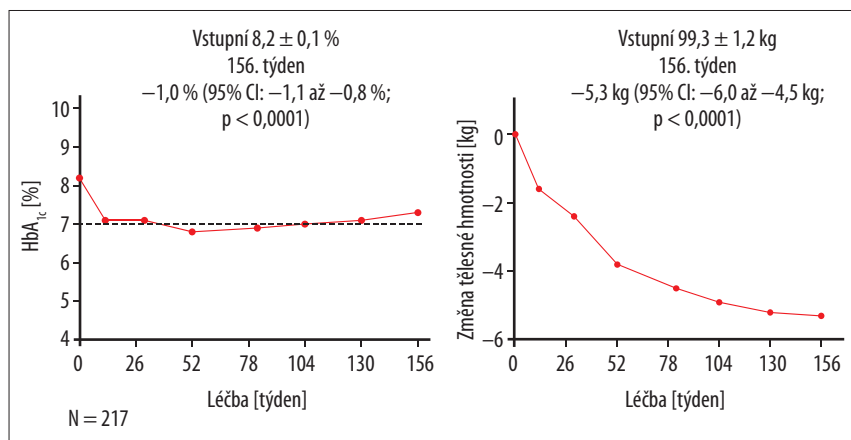
Obr. 5.2.3 – Studie DURATION: pokles hmotnosti po exenatidu 1× týdně. [Upraveno podle: Diamant M, et al. Lancet 2010;375:2234–2243.]



Obr. 5.2.4 – Studie DURATION-3: vztah mezi hodnotami HbA_{1c} a tělesnou hmotností při léčbě exenatidem 1× týdně vs. inzulín glargin. [Upraveno podle: Diamant M, et al. Lancet 2010;375:2234–2243.]



Obr. 5.2.5 – Studie DURATION-3: léčba exenatidem 1× týdně vedla k většímu poklesu HbA_{1c} po 3 letech vs. inzulin glargin. [Upraveno podle: Diamant M, et al. Lancet 2010;375:2234–2243.]



Obr. 5.2.6 – Vývoj hmotnosti a HbA_{1c} při tříleté léčbě exenatidem. [Upraveno podle: Klonoff DC, et al. Curr Med Res Opin 2008;24(1):275–86.]

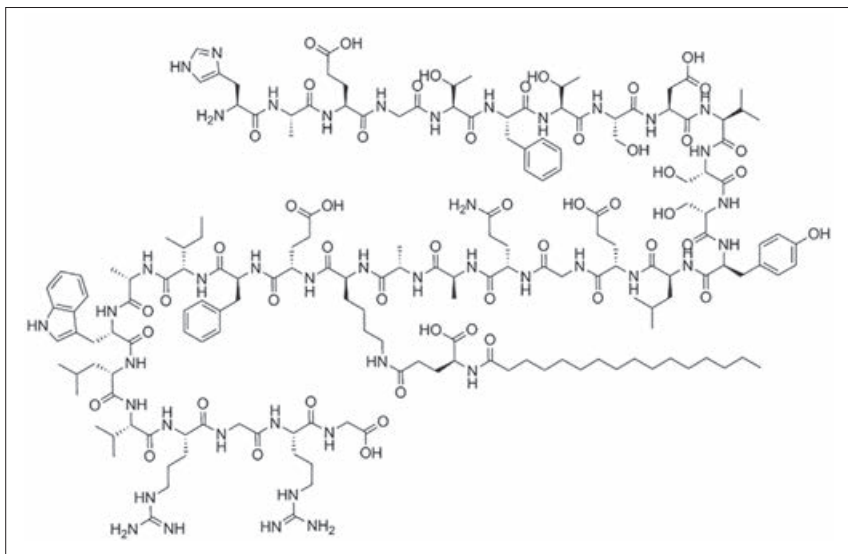
Obrázky 5.2.2 a 5.2.3 ukazují výsledky studií DURATION ohledně srovnání efektu Bydureonu a dalších antidiabetik včetně liraglutidu na glykovaný hemoglobin a hmotnost. Pokles HbA_{1c} a hmotnosti je obvykle větší než po podávání klasických antidiabetik. Tato tříletá studie přinesla velmi zajímavé výsledky. Pozoruhodné je vynesení výsledků ve formě kříže se srovnáním vlivu na HbA_{1c} a hmotnost, tedy dvou hlavních terapeutických cílů ovlivnitelných Bydureonem (**Obr. 5.2.4**). Až u 70 % pacientů se po glarginu zvyšuje hmotnost, a naopak téměř 85 % pacientů hubne po Bydureonu. Z hlediska dynamiky změn je zajímavé, že glykovaný hemoglobin klesá během prvního půl roku rychle a pak už je efekt na glykovaný hemoglobin ustálený (**Obr. 5.2.5**). Hmotnost naopak dlouho klesá až do třetího roku (**Obr. 5.2.6**). To se později prokázalo prakticky u všech inkretinových analog. Je to významné, protože po klasických antiobezitikách, např. sibutraminu či kombinaci naltrexon/bupropion, docházelo obvykle po ročním podávání k zastavení úbytku a k vzestupu hmotnosti, i když byly léky podávány nadále. Již tyto výsledky daly tušit, že inkretinová analoga se za pár let stanou významnými antiobezitiky.

Exenatid podávaný 1× týdně má komplexní efekt na metabolický syndrom a rizikové faktory aterosklerózy – komplexně tak snižuje nejen glykemii, ale i hmotnost a krevní tlak a upravuje dyslipidemii. Hlavní hypoglykemizující efekt je přitom rychlý, avšak po uplynutí počátečních měsíců léčby již ustálený. Naopak efekt na hmotnost a další složky metabolického syndromu je progresivní a trvá nejméně po dobu, po kterou byly provedeny studie, tedy po tři roky.

5.3 Liraglutid

Druhým inkretinovým analogem, které vstoupilo na český trh po Byettě, dávno před Bydureonem, byl liraglutid (Victoza). Jeho chemická struktura je uvedena na **obrázku 5.3.1**. Victoza 6 mg/ml je injekční roztok v předplněném peru podávaný 1× denně. Přípravek je určen k léčbě dospělých s diabetes mellitus 2. typu s cílem dosáhnout kontroly glykemie.

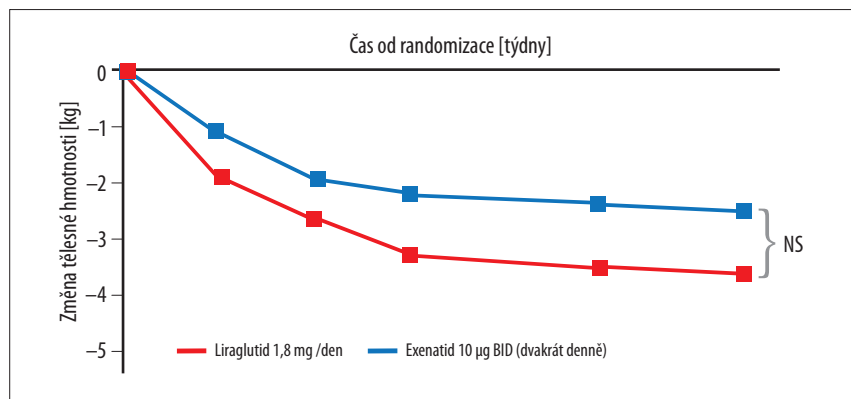
Monoterapie je možná, pokud samotná dieta a cvičení nezajistí dostatečnou kontrolu glykemie u pacientů, pro něž je léčba metforminem nevhodná z důvodu nesnášenlivosti nebo kontraindikací. Z důvodu zlepšení gastrointestinální snášenlivosti je počáteční dávka 0,6 mg liraglutidu denně. Minimálně po jednom týdnu má být dávka zvýšena na 1,2 mg. Na základě klinické odpovědi lze u některých pacientů předpokládat přínos při zvýšení dávky z 1,2 mg na 1,8 mg. Proto pro další zlepšení kontroly glykemie se může dávka zvýšit na 1,8 mg. Denní dávky vyšší než 1,8 mg se v diabetologické indikaci nedoporučují. Vyšší dávky, jak je dále uvedeno, se používají pod označením Saxenda v obezitologii. Přípravek Victoza může být přidán ke stávající terapii metforminem nebo ke kombinované terapii metforminem a thiazolidindionem. Dosavadní dávka metforminu a thiazolidindionu může být ponechána nezměněna. Přípravek Victoza může být přidán ke stávající terapii sulfonylureou nebo ke kombinované terapii metforminem a sulfonylureou nebo bazálním inzulinem. V případě, že je



Obr. 5.3.1 – Chemická struktura liraglutidu.

přípravek Victoza přidán k terapii sulfonyleureou nebo bazálním inzulinem, je třeba zvážit snížení dávky sulfonyleurey nebo bazálního inzulínu, aby se zmenšilo riziko hypoglykemie.

U pacientů s lehkou či středně těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu 1,0–1,5 ml/s, respektive 0,5–1 ml/s) není nutná žádná úprava dávkování.



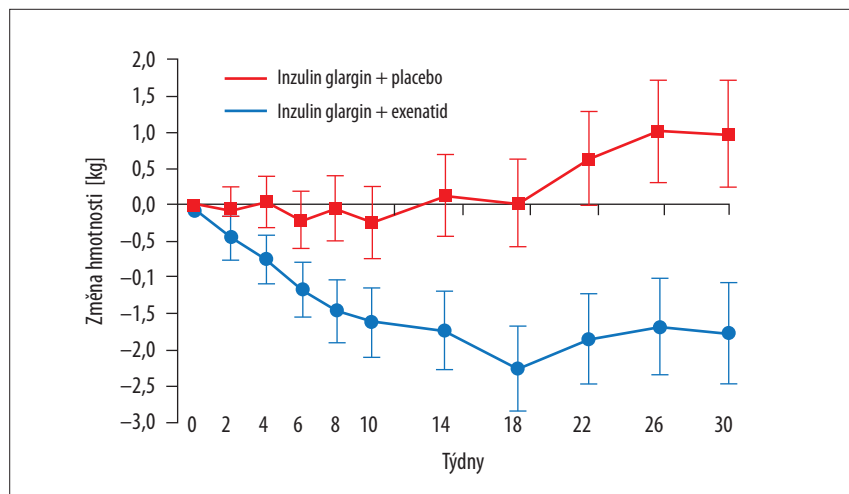
Obr. 5.3.2 – Srovnání efektu exenatidu a liraglutidu na hmotnost – studie LEAD. [Upraveno podle: Klonoff DC, et al. *Curr Med Res Opin* 2008;24(1):275–86.]

Nejsou žádné zkušenosti s léčbou pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu nižší než 0,5 ml/s). Přípravek Victoza v současnosti není doporučen pro použití u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin včetně pacientů v konečném stadiu selhání ledvin.

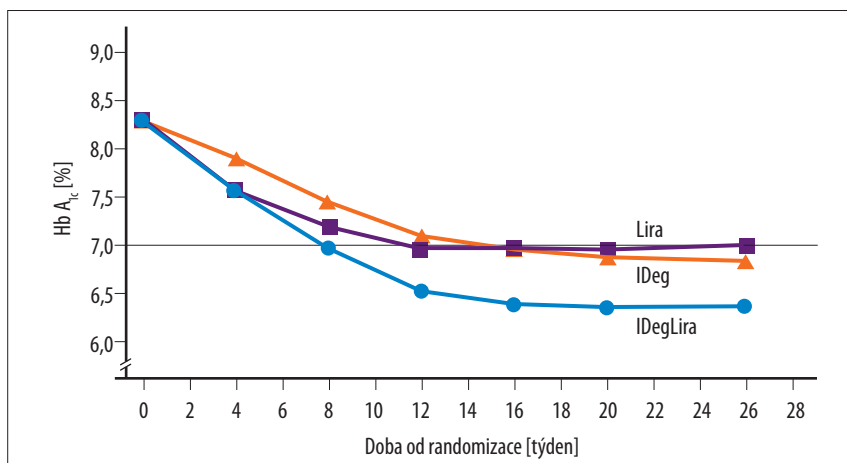
U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce jater se nedoporučuje žádná úprava dávky. Použití přípravku Victoza se nedoporučuje u pacientů se závažnou poruchou funkce jater.

Ostatní omezení včetně rizika pankreatitidy a lékových interakcí jsou podobná jako u přípravku Byetta. Inkretinová analoga exenatid a liraglutid redukují hmotnost velmi významně a srovnatelně (**Obr. 5.3.2**). Exenatid (Byetta) redukuje výrazně hmotnost a recentně bylo dokonce prokázáno, že hmotnost významně klesá i mezi druhým a třetím rokem léčby, což je jev neobvyklý i u antiobezitik (**Obr. 5.2.6** v předcházející podkapitole). Inkretinová analoga vedou k poklesu hmotnosti také v kombinaci s inzulinem (**Obr. 5.3.3**). V programu LEAD byla prokázána významná redukce hmotnosti rovněž po liraglutidu (Victoza), a to i v kombinaci s dalšími antidiabetiky. Efekt na hmotnost je ve druhém a třetím roce již pravděpodobně stabilizovaný a hmotnost dále neklesá. Významné kardiovaskulární efekty liraglutidu jsou uvedeny v kapitole o kardiovaskulárních efektech inkretinových analog.

V obezitologii je liraglutid používán pod názvem Saxenda. Liraglutid je dále dodáván pod názvem Xultophy jako fixní kombinace – 1 ml roztoku obsahuje 100 jednotek inzulínu degludek a 3,6 mg liraglutidu. Obvyklé dávky liraglutidu 1,2 a 1,8 mg jsou tedy podávány spolu s asi 32 a 50 jednotkami inzulínu. Dochází

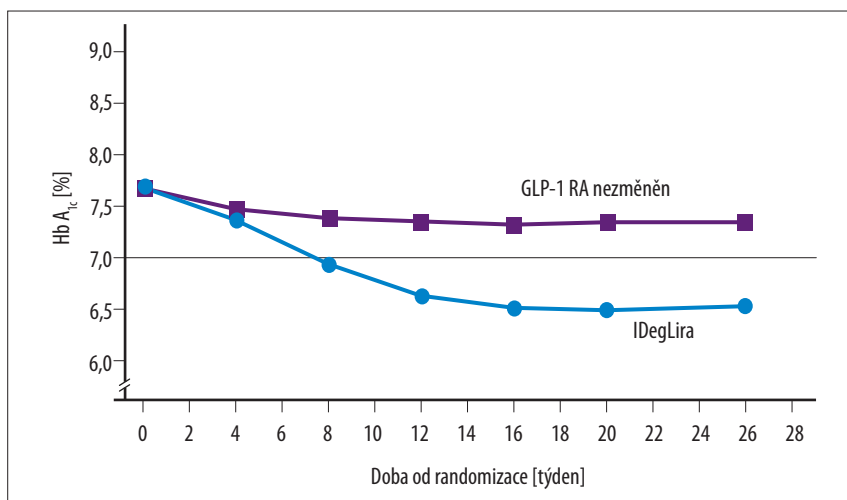


Obr. 5.3.3 – Vývoj hmotnosti při podání kombinace exenatidu s inzulinem. [Upraveno podle: Wolffenbuttel BH, et al., 2016.]



Obr. 5.3.4 – Průměrný glykovaný hemoglobin při podání kombinace liraglutidu s degludekem. [Upraveno podle: SPC]

k potenciaci účinku. Pokles HbA_{1c} je výraznější než po samotném liraglutidu nebo samotném degludeku (**Obr. 5.3.4**). **Obrázek 5.3.5** ukazuje vývoj situace, kdy část pacientů je ponechána na původním GLP-1 analogu a druhá část dostala kombinaci Kultophy. Efekt na HbA_{1c} je výrazný.



Obr. 5.3.5 – Průměrný glykovaný hemoglobin při podání kombinace liraglutidu s degludekem. [Upraveno podle: SPC]

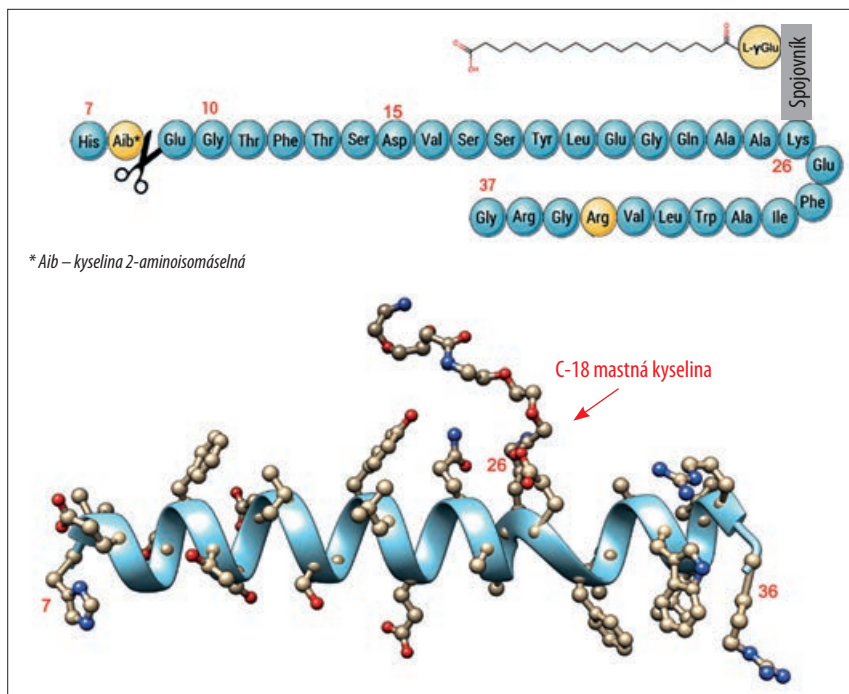
5.4 Semaglutid

Tento inkretinový analog má, podobně jako liraglutid, kromě změn aminokyselinové sekvence též navázaný lipidový řetězec, který mění jeho farmakologické vlastnosti (**Obr. 5.4.1**).

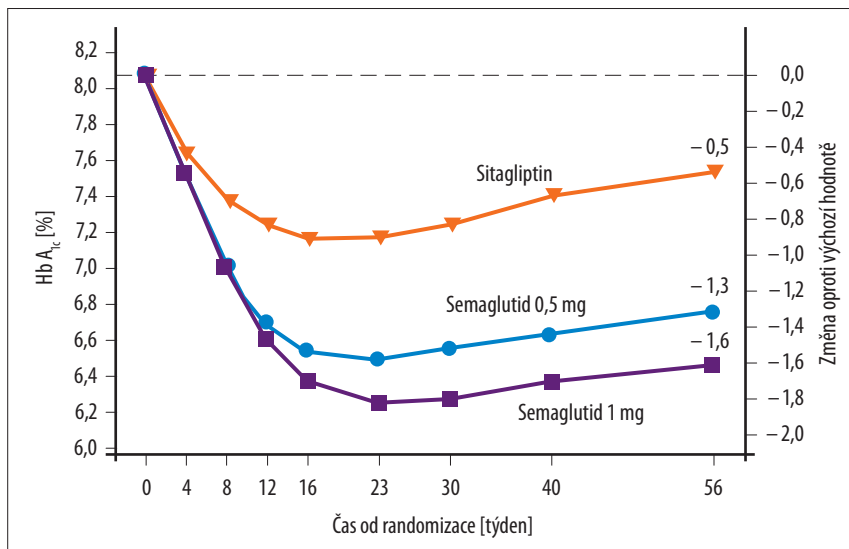
Současně s velmi dobrým efektem na kompenzaci diabetu byly publikovány i výsledky kardiovaskulární studie SUSTAIN 6 (viz kapitola o kardiovaskulárních efektech inkretinových analog). Semaglutid výrazně snižuje u diabetiků HbA_{1c} i hmotnost (**Obr. 5.4.2 a 5.4.3**).

U nás i ve světě je schválen pro léčbu diabetu také semaglutid 2,0 mg. Ten je využíván především v USA a k nám není dodáván.

Byl vyvinut také perorální semaglutid – pod obchodním názvem Rybelsus je u nás k dispozici v dávce 3 mg, 7 mg a 14 mg v tabletě. Schváleno je balení s tabletami 25 a 50 mg, které není u nás dostupné. Perorální semaglutid se vstřebává málo

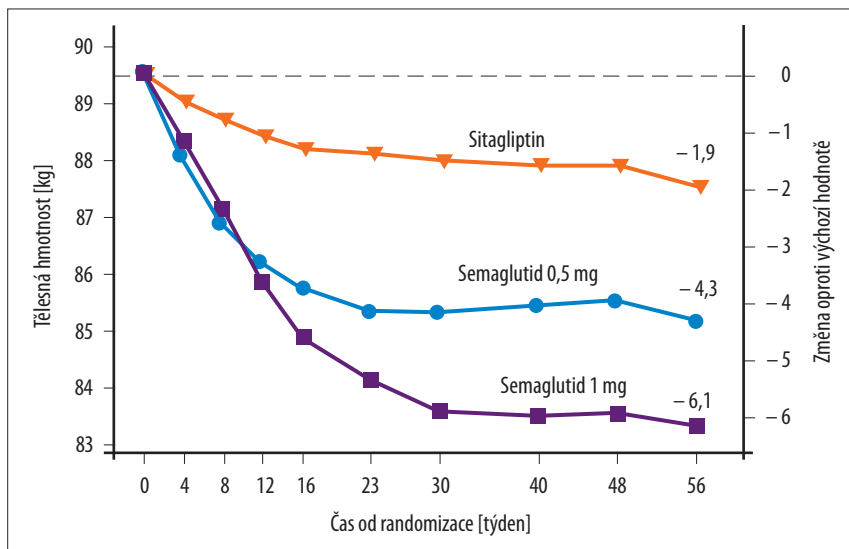


Obr. 5.4.1 – 2D a 3D struktury semaglutidu. Nahoře: Aminokyselinová sekvence semaglutidu (PubChem) je číslována od 7 do 37. Zobrazené schéma sekvence vychází z informací prezentovaných v Knudsen a Lau, 2019. Modifikace aminokyselin jsou zvýrazněny žlutě a místo štěpení DPP-4 je označeno nůžkami. Dole: 3D struktura semaglutidu (PDB ID 7ki0, Zhang et al, 2021). [Upraveno podle: <https://pdb101.rcsb.org/>]



Obr. 5.4.2 – Průměrná změna glykovaného hemoglobinu v procentech.

[Upraveno podle: SPC]



Obr. 5.4.3 – Průměrná změna tělesné hmotnosti v kilogramech.

[Upraveno podle: SPC]

Tab. 5.4.1 – Výsledky 52týdenní studie porovnávající semaglutid 25 mg a 50 mg se semaglutidem 14 mg (PIONEER PLUS) [Upraveno podle: SPC]

	Semaglutid 14 mg (bioekvivalentní k 9 mg)	Semaglutid 25 mg	Semaglutid 50 mg
Celý analyzovaný soubor (n)	536	535	535
Týden 52			
HbA_{1c} [%]			
Výchozí hodnota	8,9	9,0	8,9
Změna oproti výchozí hodnotě	–1,5	–1,8	–2,0
Rozdíl oproti přípravku Rybelsus 14 mg [95% CI]		–0,27 [–0,42; –0,12]	–0,53 [–0,68; –0,38]
Pacienti [%], kteří dosáhli hladiny HbA_{1c}			
HbA _{1c} < 7,0 %	39,0	50,5	63,0
HbA _{1c} ≤ 6,5 %	25,8	39,6	51,2
FPG [mmol/l]			
Výchozí hodnota	10,8	11,0	10,8
Změna oproti výchozí hodnotě	–2,3	–2,8	–3,2
Rozdíl oproti přípravku Rybelsus 14 mg (95% CI)		–0,46 [–0,79; –0,13]	–0,82 [–1,15; –0,49]
Tělesná hmotnost [kg]			
Výchozí hodnota	96,4	96,6	96,1
Změna oproti výchozí hodnotě	–4,4	–6,7	–8,0
Rozdíl oproti přípravku Rybelsus 14 mg [95% CI]		–2,32 [–3,11; 1,53]	–3,63 [–4,42; –2,84]

efektivně (vstřebává se jen asi 10 %) ale velmi stabilně, a jedna tableta denně udržuje stabilní dávku léku.

Ve studii PIONEER PLUS byla sledována účinnost a bezpečnost semaglutidu 25 mg a 50 mg ve srovnání se semaglutidem 14 mg jednou denně u subjektů s diabetem 2. typu. V 68týdenní dvojité zaslepené klinické studii bylo 1606 pacientů s diabetem 2. typu na stabilních dávkách 1–3 perorálních antidiabetik (metformin, deriváty sulfonylurey, inhibitory SGLT2 [sodíko-glukózových kotransportérů] nebo inhibitory DPP-4) randomizováno k podávání udržovacích dávek buď semaglutidu 14 mg, semaglutidu 25 mg, nebo semaglutidu 50 mg jednou denně. Léčba inhibitory DPP-4 měla být přerušena při randomizaci. Léčba semaglutidem 25 mg a 50 mg