

Diabetes mellitus

Farmakoterapia DM 2. typu

Autor **PharmDr. Jakub Ďurčík** | Lekárneň Dr. Max , OD Kaufland, Martin
Oponentka **PharmDr. Erika Šnírer** | Lekárneň Dr. Max, OD Kaufland, Rožňava

Akreditovaný AD test – študijný materiál



1. Liečba a ciele liečby DM2T

Liečba hyperglykémie je **súčasťou komplexných opatrení**, ktoré zahrňujú taktiež liečbu hypertenzie, dyslipidémie, obezity a ďalších abnormalít. Pre konkrétneho pacienta sa terapeutické ciele stanovujú vždy individuálne – snažíme sa dosiahnuť cieľové hodnoty glykémie, minimalizovať počet nezávažných hypoglykémii a vylúčiť závažné hypoglykémie. Dôležité je poznamenať, že neliečime diabetes, ale diabetika [1].

Manažment DM2T si vyžaduje multifaktoriálnu behaviorálnu a farmakologickú liečbu na prevenciu alebo oddialenie komplikácií a udržanie kvality života. To znamená riadenie hladín glukózy v krvi, hmotnosti, kardiovaskulárnych rizikových faktorov, komorbidít a komplikácií.

Predstavuje prístup zameraný na človeka – diabetika – s cieľom zvýšiť jeho zapojenie sa do činností starostlivosti o seba [2].

Cieľom liečby diabetu je predĺženie a skvalitnenie života pacientov s diabetom. Snahou je:

- znížiť celkovú mortalitu a morbiditu,
- udržať dlhodobu optimálnu metabolickú kompenzáciu,
- spomaliť vznik a rozvoj chronických mikrovaskulárnych komplikácií diabetu,
- minimalizovať riziko akútnych komplikácií [1].

K individualizácii liečebných cieľov a stratégií vedie dôkladné zváženie **sociálnych determinantov zdravia** a **preferencií ľudí žijúcich s diabetom** [3, 4].

Liečebný plán má byť navrhnutý tak, aby sa dosiahla optimálna kompenzácia diabetu čo najskôr po stanovení diagnózy, a to s prihliadnutím na vek, zamestnanie, fyzickú aktivitu, prítomnosť komplikácií, pridružené choroby, sociálnu situáciu a osobnosť pacienta.

Komplexný liečebný plán obsahuje:

- 1) individuálne doporučený diétny režim s podrobnou inštrukciou,
- 2) odporúčania na zmenu životného štýlu – fyzická aktivita a zákaz fajčenia,
- 3) štruktúrovanú edukáciu diabetika,
- 4) stanovenie individuálnych cieľov – glykémie nalačno aj postprandiálne, HbA1c, hmotnosť, krvný tlak, krvné lipidy, hladina kyseliny močovej v krvi a i.,
- 5) selfmonitoring pacienta – predovšetkým glykémii, podľa zdravotného stavu aj tlaku krvi a hmotnosti s edukáciou úpravy režimu,
- 6) nefarmakologickú liečbu,
- 7) farmakologickú liečbu diabetu a pridružených ochorení a komplikácií,
- 8) psychosociálnu starostlivosť [1].

Podľa štandardov lekárskej starostlivosti z roku 2022 je **cieľ HbA1c < 7 %** u väčšiny (netehotných) jedincov. U niektorých pacientov môže byť vhodný **nižší cieľ (6,5 %)**, ak ho možno dosiahnuť bez hypoglykémie. **Vyšší cieľ (8 %)** sa navrhuje pre pacientov s hypoglykémiami v anamnéze, dlhším trvaním diabetu, obmedzenou dĺžkou života, pokročilými komplikáciami a/alebo rozsiahlymi komorbiditami [5]. Smernice AACE/ACE (Americká asociácia klinickej endokrinológie) z roku 2020 sú prísnejšie a **pre väčšinu pacientov stanovujú cieľ < 6,5 %** [6].

2. Nefarmakologická liečba DM2T

Nefarmakologická liečba tvorí základ liečby diabetika s DM2T. Medzi základné aspekty starostlivosti o diabetika patrí podpora:

- Zdravého správania prostredníctvom lekárskej nutričnej terapie, t. j. **nasadenie diéty**: energetický obsah stravy je zvolený s prihliadnutím na telesnú hmotnosť, vek a režim diabetika. Ošetrojúci lekár stanoví, či postačuje **diéta diabetická** (s príslušným limitom sacharidov), alebo je vhodnejšia **diéta redukčná** (s ohľadom na stupeň nadváhy).

- **Fyzickej aktivity:** spolu s diétou je predpokladom **manažmentu hmotnosti**, približovaniu sa k ideálnej hmotnosti a normalizácie BMI.
- **Psychologického poradenstva** a poradenstva v oblasti **užívania tabaku/alkoholu** [1].

A. Základné výživové odporúčania [1, 2]:

Energetický obsah stravy	• Redukuje sa u osôb s BMI > 25 kg/m², redukuje sa o 500 – 1000 kJ.
Tuky	• Celkový príjem 20 – 35 % energetického príjmu • Znížiť príjem nasýtených tukov (zväčša živočíšneho pôvodu). • Zvýšiť príjem mononenasýtených mastných kyselín MK (napr. súčasť olivového oleja), omega-3 nenasýtených MK (súčasť rýb). • Nepoužívať stužené rastlinné tuky a margaríny – zdroj škodlivých trans-nenasýtených MK.
Cholesterol	• Celkový príjem < 300 mg/deň
Bielkoviny	• 10 – 20 % energetického príjmu • Polovica bielkovín by mala byť živočíšneho (uprednostňovať chudé mäso pred masnými druhmi) a polovica rastlinného pôvodu (strukoviny). • Čisto vegetariánska strava pre diabetika nie je vhodná.
Sacharidy	• 44 – 60 % energetického príjmu • Zložené cukry (rastlinné škroby – zelenina a ovocie, celozrnné pečivo, cestoviny) sú základom diéty diabetika. • Jednoduché cukry (kockový/kryštálový, med, cukrovinky, sladké/prezreté ovocie) obmedziť max. na 10 % príjmu. • Príjem zeleniny a ovocia má byť v pomere 2:1.
Vláknina	• Minimálne 20 g/1000 kcal, z toho polovica má byť rozpustná vo vode. • Rozpustná vláknina (najmä strukoviny, zelenina a ovocie) znižuje vstrebávanie glukózy z čreva a napomáha správnej lipidémii. • Nerozpustná vláknina (najmä celozrnné obilniny) zabraňuje zápche.
Glykemický index	• Bezrozmerné číslo (0 – 100) hodnotiace, ako rýchlo sa cukor z potraviny rýchlo vstrebáva a ako rýchlo ovplyvňuje glykémiu. • Volia sa potraviny s nízkym glykemickým indexom (max. do 70), avšak s prihliadnutím na ďalšie charakteristiky potraviny (obsah vlákniny, energie, minerálov a vitamínov).
Sol' a tekutiny	• Znížiť príjem kuchynskej soli, vyhýbať sa údeným jedlám. • Tekutiny 30 ml/kg/deň, t. j. optimálne 2 – 3 litre denne. • Vhodné sú čistá voda, nesladené minerálky s nízkym obsahom sodíka, nesladený čaj, nevhodné naopak energetické a sladené limonády.
Alkohol	• Tvrdý alkohol sa neodporúča, vhodná je konzumácia kvalitného suchého červeného vína max. 2 dl denne.
Antioxidanty, vitamíny, stopové prvky	• Odporúčajú sa potraviny prirodzene bohaté na tieto látky. • Diabetici majú väčší sklon k oxidačnému stresu, preto sa odporúča konzumácia potravín s obsahom antioxidantov (tokoferol, karotény, vitamín C, vitamín E, selén a flavonoidy) • Suplementácia draslíka len u pacientov s hypokalémiou (navodenou napr. diuretikami), naopak obmedzenie príjmu draslíka je pri hyperkalémii (napr. pri renálnej insuficiencii alebo u pacientov liečených ACE inhibítormi). • U starších diabetikov s rizikom osteoporózy sa odporúča suplementácia 1000 mg Ca.
Náhradné sladidlá	• Polyoly – manitol, sorbitol, xylitol obsahujú cca 2 kcal/g. • Energetické sladidlo – fruktóza – môže spôsobovať hnačku, zvyšuje hladinu kyseliny močovej a vedie k lipogenéze. • Neenergetické sladidlá – sacharín, cyklamát, aspartám, acesulfám K a sukralóza. • Steviol glykozidy – steviozid a rebaudiozid, max. 4 mg/kg/deň.

3. Farmakologická liečba DM2T

Farmakologická liečba sa zahajuje ihneď po stanovení diagnózy DM2T zároveň spolu s režimovými opatreniami. **Liečivom prvej voľby, pokiaľ nie je kontraindikovaný, je metformín.** Pri nedostatočnom liečebnom efekte metformínu sa liečba intenzifikuje na dosiahnutie cieľových hodnôt HbA_{1c}.

Ďalšie liečivá začlenené do väčšiny algoritmov sú **deriváty sulfonylurey (DSU), tiazolidíndióny (TZD) a bazálny inzulín.** S príchodom novších látok (**GLP-1 analógy, DPP-4 inhibítory a SGLT2 inhibítory**), ktoré majú priaznivý profil vedľajších účinkov a vynikajúce kardiovaskulárne a renálne výsledky, sa teraz staršie látky ako TZD a DSU používajú menej často.

Všetky skupiny antidiabetík (okrem gliptínov a GLP-1 analógov) sa môžu vzájomne kombinovať, pričom základným liečivom v kombinovanej terapii zostáva metformín. Ďalšie skupiny liečiv sa pridávajú podľa zdravotného stavu pacienta.

Smernice AACE odporúčajú dvojitú alebo trojitú liečbu u pacientov s **východiskovou hodnotou HbA_{1c} medzi 7,5 – 9 %.** Pre **východiskovú hodnotu HbA_{1c} > 9 %** sa v závislosti od konkrétnych okolností odporúča inzulín, duálna alebo trojitá liečba. Spomedzi injekčných terapií sa vždy, keď je to možné, uprednostňuje GLP-1 analóg pred inzulínom.

Inzulínová terapia sa má začať včas, ak sa vyskytnú **katabolické znaky** (napr. strata hmotnosti, hypertriglyceridémia, ketóza), **hyperglykemické symptómy** (napr. polyúria, polydipsia) alebo ak sú **východiskové hladiny HbA_{1c} ≥ 10 %** alebo **hladiny glukózy v krvi > 300 mg/l**. Ak je indikovaná liečba inzulínom, zvyčajne sa nasadí **bazálny inzulín** (s úvodnou dávkou 10 jednotiek alebo 0,1 – 0,2 jednotiek/kg denne), pričom sa pokračuje s inými perorálnymi/injekčnými antidiabetikami. Dávky sekretagóg (ako sú inhibítory DPP-4 a DSU) sú znížené [[1](#), [5](#), [6](#), [8](#)].

Kombinácia GLP-1 analógu s bazálnym inzulínom spôsobuje menší prírastok hmotnosti a hypoglykémiu v porovnaní s intenzifikovaným inzulínovým režimom. Dostupné sú dve fixné duálne kombinácie bazálneho inzulínu s GLP-1 analógom – inzulín glargín + lixisenatid a inzulín degludek + liraglutid [[9](#), [10](#)].

4. Prehľad antidiabetík registrovaných v SR

Skupina liečiv		Liečivá	Kombinácie
Inzulínové senzitizerý	Biguanidy	metformín	
	Tiazolidíndióny	pioglitazón	+ alogliptín
Inzulínové sekretagógá	Deriváty sulfonylurey	glibenklamid gliclidón gliklazid glimepirid	+ metformín
	Meglitinidy	repaglinid	
Antidiabetiká ovplyvňujúce inkretínový systém	GLP-1 analógy	liraglutid semaglutid dulaglutid lixisenatid	+ degludek + glargín
	Inhibítory DPP-4	sitagliptín vildagliptín alogliptín linagliptín	+ metformín + metformín + metformín + metformín

Antidiabetiká s iným mechanizmom účinku	Inhibítory SGLT2	dapagliflozín kanagliflozín empagliflozín	+ metformín + metformín + metformín
--	-------------------------	---	---

5. Jednotlivé antidiabetiká

A. Inzulínové sentitizéry

- Zvyšujú citlivosť periférnych tkanív na inzulín (nevyhnutná prítomnosť funkčných β -buniek pankreasu).
- Znižujú inzulínovú rezistenciu.
- Nespôsobujú hypoglykémiu.

Biguanidy – metformín

Jedno z najstarších liečiv v liečbe cukrovky – do klinického použitia bol zaradený napriek tomu, že jeho bunkové mechanizmy v tom čase neboli dostatočne definované [11]

Indikácie:

- Metformín je v liečbe DM2T liečivom prvej voľby s komplexným pôsobením, má najpriaznivejší klinický a bezpečnostný profil.

Off-label indikácie:

- Metformín sa široko používa *off-label* v liečbe **syndrómu polycystických ovárií**. Zistilo sa, že ovplyvňuje priaznivo funkciu ovárií – znižuje ovariálnu produkciu androgénov a zvyšuje schopnosť ovulácie.
- *Off-label* sa indikuje v rámci prípravy na umelé oplodnenie u žien s polycystickými vaječníkmi [12].

Mechanizmus účinkov:

- Inhibuje pečeneňovú glukoneogézu moduláciou mitochondriálnych enzýmov a redoxného stavu hepatocytov
- Zvyšuje bunkovú AMP-kinázu (zapojenú v inzulínovej signálnej ceste) – zvyšuje citlivosť periférnych tkanív na inzulín, a tým zlepšuje utilizáciu glukózy – patrí medzi tzv. inzulínové senzitizery [13].
- Zvyšuje hladiny endogénneho GLP-1 nezávisle od inhibície DPP-4.
- **Nestimuluje sekréciu inzulínu**, len zvyšuje jeho spotrebu a chráni pankreatické β -bunky pred lipotoxicitou a glukotoxicitou [14].
- Zvyšuje spotrebu glukózy v gastrointestinálnom trakte (znižuje sa tak vstrebávanie glukózy), čo dokazuje účinnosť metformínu s oneskoreným uvoľňovaním (XR) [15].
- Zlepšuje predovšetkým glykémiu nalačno, ale znižuje aj postprandiálnu glykémiu [16].
- Má rad **pleiotropných účinkov** na srdce a nervový systém:
 - obnovuje funkciu endotelovej syntázy oxidu dusnatého,
 - priaznivo modifikuje energetický metabolizmus myokardu,
 - má protizápalové, antioxidantné a antiaterogénne vlastnosti [14, 17, 18].
- Ako liečivo sa neviaže na plazmatické bielkoviny, nemetabolizuje a nezmenený je vylučovaný močom [19].

Vplyv na telesnú hmotnosť:

- Metformín **nemá vplyv na telesnú hmotnosť** a jeho užívanie **nie je spojené s rizikom hypoglykémie**.

Dávkovanie:

- Liečba metformínom sa začína najnižšou možnou dávkou: 500 mg 1 – 2x denne, pričom sa môže zvýšiť až na 2000 mg denne – po prekročení tejto dávky sa účinok už nezvyšuje, naopak narastá riziko nežiaducich účinkov [20].
- Metformín možno **kombinovať prakticky so všetkými ostatnými skupinami** antidiabetík (či už perorálnymi, alebo parenterálnymi).
- Fixné kombinácie sú určené len pre pacientov, ktorí sú stabilizovaní a majú vytitrované dávky – dávka metformínu je rovnaká ako v monokomponentnom lieku, dávka druhého liečiva má byť vo fixnej kombinácii čo najnižšia [19].

Nežiaduce účinky:

- Hlavným nežiaducim účinkom metformínu je **gastrointestinálny diskomfort** (nevoľnosť, nechutenstvo, hnačka) – je závislý od dávky a má tendenciu časom odznieť, prípadne ho možno zmierniť prechodom na liekovú formu s predĺženým uvoľňovaním [21].
- Len 5 % pacientov vykazuje pretrvávajúcu intoleranciu metformínu (prejavuje sa najmä ako hnačka), ktorá vedie k prerušeniu liečby [22].
- Metformín môže tiež interferovať s absorpciou vitamínu B12, **z dlhodobého hľadiska znižuje hladiny vitamínu B12**, ale len zriedkavo spôsobuje anémiu (pravidelné meranie hladín vitamínu B12 sa odporúča u pacientov liečených metformínom, najmä v prítomnosti anémie alebo periférnej neuropatie).
- Najzávažnejším je **laktátová acidóza**, ktorá je však veľmi vzácna [23].

Kontraindikácie:

- V prípade chronickej nedostatočnosti obličiek – narastá riziko laktátovej acidózy [19].
- V minulosti sa metformín považoval za kontraindikovaný u pacientov s anamnézou srdcového zlyhania kvôli riziku laktátovej acidózy – súčasné hodnotenie však podporuje použitie metformínu u stabilných, kompenzovaných pacientov so srdcovým zlyháváním, dokonca aj u pacientov so srdcovým zlyháváním triedy NYHA III alebo IV – za predpokladu, že funkcia obličiek je v odporúčanom rozsahu [24, 25].

Nové poznatky o metformíne:

- Monoterapia metformínom môže zlepšiť dyslipidémiu u pacientov bez predchádzajúcej liečby statínmi s novodiagnostikovaným DM2T [26].
- Metformín môže byť sľubným chemoterapeutickým činidlom [27].
- Má vlastnosti geroprotektora, ktorý môže predĺžiť životnosť a znížiť chorobnosť u ľudí s cukrovkou užívajúcich liek, dokonca aj v porovnaní s ľuďmi bez cukrovky [28].

Glitazóny (tiazolidíndióny – TZD) – pioglitazón

Pioglitazón bol pôvodne syntetizovaný ako účinnejší fibrát, avšak zistilo sa, že má výrazné hypoglykemické vlastnosti [29].

Indikácie:

- Používa sa ako **liečivo druhej línie**, keď sú deriváty sulfonylurey kontraindikované, novšie lieky (inhibítory DPP-4 a agonisty receptora GLP1) nie sú nákladovo dostupné a injekčné podávanie (inzulín, agonisty receptora GLP1) sa odmieta.
- Používa sa v monoterapii (keď je metformín netolerovaný/kontraindikovaný), prípadne ako prídavná liečba po vylúčení kardiovaskulárnych ochorení [23].

Mechanizmus účinku:

- Spočíva v tom, že je selektívnym agonistom receptora gama aktivovaného peroxizómovým proliferátorom (PPAR γ) – ide o transkripčné faktory jadrových hormonálnych receptorov, ktoré ovplyvňujú expresiu génov pre metabolizmus [30].
- Ako agonista PPAR γ zvyšuje sekréciu adiponektínu (proteín odvodený z adipocytov so senzibilizačnými vlastnosťami na inzulín) a expresiu glukózového transportéra typu 4 (GLUT-4) vo svaloch a tukovom tkanive – vo výsledku pôsobí ako inzulínový senzitizer [31].
- Primárny účinok je na tukové tkanivo, kde podporuje príjem a ukladanie mastných kyselín s následným znížením akumulácie tuku v pečeni, svaloch a pankrease – to vedie k zlepšeniu účinku aj sekrécie inzulínu [30].

Vplyv na telesnú hmotnosť:

- Pioglitazón zvyšuje podkožný tuk, pričom viscerálny zostáva nezmenený alebo naopak klesá – **môže spôsobiť priberanie na váhe**, čo možno zmierniť použitím gliflozínu alebo agonistu receptora GLP-1 v kombinácii [32, 33].

Dávkovanie:

- Účinok po podaní trvá približne 24 h, preto sa užíva 1x denne – počiatočná dávka 15mg, s postupným zvyšovaním až na 45 mg.
- Maximálny glykemický efekt sa môže oddialiť o 10 – 14 týždňov, a preto by sa o zmene dávky malo rozhodovať najskôr po 12 týždňoch [34].

Nežiaduce účinky:

- Keďže PPAR γ sú prítomné aj v distálnom tubule nefrónov, pioglitazón spôsobuje retenciu sodíka a tekutín – riziko edémov sa zvyšuje pri súbežnej liečbe s inzulínom, naopak znižuje pri kombinácii s gliflozínmi [33].
- Pioglitazón znižuje glykémiu nalačno aj postprandnálne, jeho užívanie nie je sprevádzané rizikom hypoglykémie, ak sa užíva samostatne – hypoglykémiu však môže potenciovat', ak sa podáva spolu s inzulínom alebo so sekretagógami [35].

Kontraindikácie:

- Pre pacientov so zlyhávaním srdca, s osteoporózou (zvyšuje riziko zlomenín, najmä u žien) a tehotným ženám [35, 36].

B. Inzulínové sekretagóga

- Stimulujú sekréciu inzulínu β -bunkami pankreasu.
- Možné riziko hypoglykémie

Deriváty sulfonylurey

Boli objavené v 40. rokoch 20. storočia, keď sa zistilo, že pacienti liečení sulfónamidmi na brušný týfus mali ťažkú hypoglykémiu [37].

Delenie:

- DSU 1. generácie (**tolbutamid a chlórpropamid**) sú dnes už obsolentné.
- DSU 2. a 3. generácie (**glibenklamid, glichidón, gliklazid a glimepirid**) sú bežne predpisované.

Indikácie:

- Používajú sa v monoterapii, ak je metformín netolerovaný alebo ak u pacienta prevláda porucha sekrécie inzulínu nad inzulínovou rezistenciou, prípadne sa kombinujú s inými liečivami (najmä s metformínom).
- Napriek preukázaným KV benefitom novších antidiabetík sú DSU v klinickej praxi často používané kvôli ich nízkej cene, širokej dostupnosti, desaťročiam klinického používania a rýchlej glykemickej odpovedi [42].
- **Glichidónu** sa dáva prednosť, pokiaľ pacient trpí ťažkou poruchou funkcie obličiek.
- Od **glibenklamidu** sa postupne upúšťa, pretože má najdlhší biologický polčas a jeho podávanie je spojené s vyšším rizikom hypoglykémie [19].
- **Glimepirid a gliklazid** majú najpriaznivejší kardiovaskulárny profil a navyše vykazujú antiagregačné vlastnosti – majú ochranný vplyv na mikrocirkuláciu.
- **Gliklazid** je liekom voľby z tejto skupiny kvôli najnižšiemu riziku hypoglykémie [38-40].

Mechanizmus účinku:

- Ide o sekretagóga inzulínu a pôsobia väzbou na podjednotku sulfonylmočovinového receptora 1 (SUR-1) ATP-senzitívnych draslíkových (K-ATP) kanálov β -buniek pankreasu, čo vo výsledku vedie k aktivácii sekrečných granúl inzulínu s jeho následným uvoľnením – k tomu dochádza bez ohľadu na hladiny glukózy [40].
- **Účinné sú len vtedy, keď je zachovaná tvorba inzulínu.**
- Liečba zlyháva, ak pretrváva hyperglykémia a inzulín je zo sekrečných granúl vyčerpaný [40].
- Sulfonylmočovinový receptor 1:
 - je prítomný v pankreatických β -bunkách,
 - má dve rôzne väzbové miesta: **SU miesto** a **meglitinidové miesto**,
 - rôzne DSU majú rôzne väzbové afinity k týmto dvom miestam a tiež k iným izoformám SUR (SUR-2A a SUR-2B) v iných tkanivách vrátane neurónov, myokardu a buniek hladkého svalstva ciev, čo spôsobuje rôznu účinnosť a nežiaduce účinky každého liečiva v tejto triede – preto sa DSU nelíšia len farmakokineticky, ale aj farmakodynamicky [41].
- Spoločnou vlastnosťou DSU je vysoká väzba na bielkoviny plazmy (vyššie riziko liekových interakcií), malý distribučný objem (preto je potrebná titrácia dávok), výrazná biotransformácia v pečeni a prevažné vylučovanie močom (okrem glichidónu – úplne žlčou a gliklazidu – aj žlčou).

Dávkovanie:

- Začína sa najnižšou dávkou, pričom dávky sa musia titrovať (zvyšovať každý 1 – 2 týždne), kým sa nedosiahne kontrola glykémie.
- Podávajú sa 1 – 2x denne (denné dávky: gliklazid 30 – 320 mg, glimepirid 1 – 6 mg, gliclidón 15 – 120 mg).

Nežiaduce účinky a vplyv na telesnú hmotnosť:

- **Hypoglykémia a priberanie na váhe** v dôsledku nefyziologického uvoľňovania inzulínu – priemerný prírastok hmotnosti po liečbe DSU je 1,6 kg/rok, ale má tendenciu časom klesať;
- Nie sú vhodné pre obéznych pacientov [43, 44].
- Ďalším obmedzením je, že pri dlhodobom používaní dochádza k down-regulácii – so zvyšujúcou sa dávkou klesá počet receptorov, na ktoré sa DSU viažu – tým sa znižuje účinok [40].

Kontraindikácie:

- Pri ťažkej hepatálnej a/alebo renálnej insuficiencii, pre tehotné a dojčiace ženy [41].

Meglitinidy – repaglinid

Zistilo sa, že nesulfonylová zložka glibenklamidu (označená ako meglitinid) je inzulínotropná, čo viedlo k zavedeniu troch liečiv: **repaglinid, nateglinid a miglitinid** – v SR registrovaný len **repaglinid**, ktorý je z nich najúčinnjší [45].

Indikácie:

- Môže sa použiť ako monoterapia, keď je metformín kontraindikovaný, ale častejšie sa používa ako liečba druhej alebo tretej línie v kombinácii s inými liekmi – prakticky sa kombinuje len s metformínom, pioglitazónom alebo inzulínom.
- **V porovnaní s DSU má nižšie riziko hypoglykémii** a liečba je prevádzaná **menším nárastom hmotnosti** – repaglinidu sa pred DSU dáva prednosť u starších pacientov, u pacientov s nadváhou či obezitou [19].

Mechanizmus účinku:

- **Repaglinid** sa viaže na SUR-1 na ostrovčekových β -bunkách v pankrease, čo vedie k sekrécii inzulínu.
- Keďže má odlišné väzbové miesto ako deriváty sulfonylurey, má aj odlišné vlastnosti – účinok je rýchlejší a kratší ako u DSU (zvyšuje sekréciu inzulínu v skorej fáze, na rozdiel od DSU – v neskorej fáze), čo vedie k lepšej postprandiálnej kontrole a zníženiu neskorej hypoglykémie.
- Neovplyvňuje však glykémiu nalačno [46].

Dávkovanie:

- Rozsah dávok pre repaglinid je 0,5 – 2 mg 3x denne 30 min pred jedlom.
- Výhodou je, že jeho rýchly nástup umožňuje flexibilné dávkovanie v čase jedla [19, 47].

Nežiaduce účinky a vplyv na telesnú hmotnosť:

- Repaglinid je dobre tolerovaný.
- Najčastejším NÚ sú **prírastok hmotnosti a hypoglykémia** – závažnosť či trvanie je však nižšie ako pri DSU.
- Na rozdiel od metformínu nevyvoláva významné GIT NÚ [48, 49].
- Použitie repaglinidu s niektorými antibiotikami (napr. levofloxacín, klaritromycín) bolo spojené so zvýšeným výskytom hypoglykémie [50].

C. Antidiabetiká ovplyvňujúce inkretínový systém

- **Inkretíny**
 - sú hormóny produkované v gastrointestinálnom trakte,
 - ide o **glukózo-dependentný inzulínotropný polypeptid (GIP) a glucagon-like peptid 1 (GLP-1)**.
- GLP-1 aj GIP stimulujú sekréciu inzulínu spôsobom závislým od glukózy, potláčajú sekréciu glukagónu, znižujú chuť do jedla a spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka [51].

- GLP-1 je tvorený najmä L-bunkami distálneho ilea, vylučuje sa po stimulácii žalúdka – po príjme potravy.
- Dipeptidylpeptidáza 4 (DPP-4) je serínová proteáza, ktorá štiepi GLP-1 a GIP a limituje ich plazmatické hladiny.

Analógy GLP-1 (inkretínové mimetiká)

- U pacientov s DM2T je inkretínový účinok narušený a existuje relatívny nedostatok GLP-1.
- Natívny GLP-1 je rýchlo inaktivovaný DPP-4, preto boli vyvinuté analógy GLP-1 [19, 40].

Mechanizmus účinku a vplyv na telesnú hmotnosť:

- Analógy GLP-1 sú rezistentné voči DPP-4 a pôsobia ako agonisty receptora pre GLP-1, ktorý sa nachádza hlavne v β -bunkách pankreasu, exprimovaný je ale vo viacerých tkanivách, vrátane hypotalamu.
- Samotný GLP-1 sa podieľa na regulácii homeostázy glukózy v krvi niekoľkými spôsobmi:
 - zvyšuje vylučovanie inzulínu;
 - znižuje inzulínovú rezistenciu (zmierňovaním oxidačného stredu) a zvyšuje citlivosť periférnych tkanív na inzulín (kostrové svaly, tukové tkanivo);
 - centrálny hypotalamický a gastrointestinálny mechanizmus prispievajú k celkovému znižovaniu chuti do jedla, zvýšeniu pocitu nasýtenosti, **znižovaniu hmotnosti a prínosu chudnutia** [52].
- Pri začatí liečby GLP-1 analógom:
 - je potrebné edukovať pacienta – mal by vedieť rozlišovať medzi nevoľnosťou (negatívnym pocitom) a pocitom sýtosti (pozitívnym pocitom, ktorý podporuje chudnutie);
 - mal by sa podporovať vedomý príjem potravy: jesť pomaly, prestať jesť, keď je pacient sýty a nejesť, keď nie je hladný [57].
- V súčasnosti sú vyvinuté 3 triedy GLP-1 analógov:
 - a) **Syntetické modifikácie exenatínu-4** (jed izolovaný zo slín plazmy kônatca gila)
 - **Exenatid** a **lixisenatid**, ktoré sa označujú aj ako krátko pôsobiace analógy, sú podávané subkutánne 2x denne.
 - Ovplyvňujú najmä postprandiálnu hyperglykémiu (preto sa dávajú 1 h pred jedlom).
 - Lixisenatid je v SR dostupný v kombinácii s inzulínom glargín [53, 54].
 - b) **Modifikácie ľudského GLP-1**
 - **Liraglutid, semaglutid a dulaglutid**, ktoré sa označujú ako dlhodobo pôsobiace analógy a ovplyvňujú najmä bazálnu hyperglykémiu (aplikujú sa nezávisle od jedla) [53, 55].
 - c) **Syntetický polypeptid tirzepatid**
 - Pôsobí ako duálny agonista receptorov pre GLP-1 a súčasne ako agonista receptorov pre GIP (glukózo-dependentný inzulínotropný polypeptid).
 - Tento dvojaký účinok má za následok zvýšenú sekréciu inzulínu, zníženú sekréciu glukagónu, spomalené vyprázdňovanie žalúdka, čo spoločne prispieva k lepšej kontrole glukózy v krvi [56].

Indikácie:

- Používajú sa v monoterapii na zlepšenie glykemickej kontroly ako doplnok diéty a cvičenia, keď je metformín kontraindikovaný, častejšie sa však používajú v kombinácii s inými antidiabetikami.
- V porovnaní s gliptínmi sú účinnéjšie, majú však viac gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a musia sa podávať injekčne.
- Na rozdiel od inzulínu nevyžadujú selfmonitoring ani úpravy dávok [19].
- U diabetikov s aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (najmä so stenózou karotídy) sa odporúča zvažovať liraglutid, semaglutid alebo dulaglutid nezávisle od východiskového HbA1c, cieľového HbA1c alebo metformínu
- Ak je na zníženie HbA1c potrebná injekčná terapia, pred inzulínovou terapiou by sa mal zvažovať GLP-1 analóg, po ktorom by malo nasledovať pridanie bazálneho inzulínu, ak by cieľ HbA1c zostal nedosiahnutý [58].
- **Liraglutid**
 - Je analóg GLP-1 s dlhším biologickým polčasom (13hod), a preto sa podáva 1x denne (0,6mg s možným zvyšovaním až na 1,8 mg) [19].

- V SR je registrovaný samostatne ako anobezikum alebo vo fixnej kombinácii s bazálnym inzulínom degludek.
- **Semaglutid**
 - V injekčnej forme sa dávkuje s. c. 0,25 mg 1x týždenne s postupným zvyšovaním na 1 mg 1x týždenne.
 - Ako jediný GLP-1 analóg je dostupný už aj v perorálnej tabletovej forme v silách 3 mg, 7 mg a 14 mg.
 - Sa užíva 1x denne, počiatočná dávka 3 mg po dobu 1 mesiaca, následne udržiavacia dávka 7mg a najmenej po 1 mesiaci s dávkou 7 mg sa môže zvýšiť na 14 mg.
 - Prechod medzi liekovými formami je možný [59, 60].
- **Dulaglutid**
 - Má veľmi dlhý biologický polčas (cca 5 dní) a preto sa tiež dávkuje 1x týždenne s. c., v dávke 0,75 mg, pričom ak hladina glukózy v krvi nie je kontrolovaná, dávka sa môže navýšiť na 1,5mg.
 - Najnovšie štúdie ukazujú, že vyššie dávky (3 mg a 4,5 mg) omnoho viac znižujú hodnoty HbA1c a taktiež spôsobujú vyšší úbytok hmotnosti [61].
- **Tirzepatid**
 - Je najnovšie liečivo v tejto skupine, vykazujúce najlepšie výsledky – v znižovaní Hb1Ac, telesnej hmotnosti (o 15 – 20 %, čo je výsledok podobný chirurgickým zákrokom), navyše znižuje hodnoty krvného tlaku a upravuje aj lipidové spektrum.
 - Súčasne má najnižšie riziko hypoglykémie z pomedzi všetkých antidiabetík.
 - V SR registrovaný, avšak momentálne nedostupný [56].

Nežiaduce účinky:

- Gastrointestinálne problémy (nauzea, vracanie, bolesť brucha), ktoré majú tendenciu časom odznieť, reakcie v mieste vpichu, menej často cholelitiáza, pankreatitída (vtedy je potrebné liek vysadiť).
- Hypoglykémia nie je obvyklá, jej riziko sa však zvyšuje v kombinácii s inými liečivami [19].

Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 (iDPP-4) – gliptíny

- V SR sú registrované 4 – **sitagliptín** (1x denne 100 mg, 50 mg, prípadne 25 mg), **vildagliptín** (1 – 2x denne 50 mg), **alogliptín** (1x denne 25 mg, 12,5 mg prípadne 6,25 mg) a **linagliptín** (5 mg).

Mechanizmus účinku:

- Gliptíny blokujú DPP-4 o viac ako 80 – 90 %, čím sa 2 – 3-násobne zvyšuje hladina GLP-1 (primárne), ako aj hladina GIP.
- V prítomnosti glukózy zvýšenie GLP-1 zvyšuje hladiny inzulínu a znižuje koncentráciu glukagónu, čo vedie k zníženiu glukózy v krvi [62].
- Keďže je účinok gliptínov „glukózo-dependentný“, majú len **nízke riziko hypoglykémie**.
- Gliptíny znižujú glykémiu postprandiálnu i nalačno, môžu viesť k miernemu zlepšeniu postprandiálnych hladín lipidov a poklesu systolického krvného tlaku (o 3 – 4 mmHg) [19].
- Gliptíny sa môžu užívať kedykoľvek bez ohľadu na jedlo.
- Výhoda – nevyžadujú titráciu dávky, majú minimálne liekové interakcie a sú ideálne pre pacientov, u ktorých je problémom polyfarmácia [63].

Indikácie:

- Sú terapiou druhej línie pre pacientov s DM2T popri metformíne a sú preferované pred DSU kvôli ich priaznivému profilu vedľajších účinkov (t. j. **bez prírastku hmotnosti alebo hypoglykémie**), trvanlivosti a podobnej účinnosti [64].
- Ich pridanie by sa malo zväžiť pri absencii preukázaného KVO, najmä ak je potrebné minimalizovať hypoglykémiu – často prípad „krehkých“ a starších pacientov (> 75 rokov), ktorí môžu mať viacero komorbidít, orgánové postihnutie a u ktorých je problémom polyfarmácia.
- Inhibítory DPP-4 dobre fungujú v kombinácii s niekoľkými antidiabetikami – metformínom (často ako fixné kombinácie), gliflozínmi, pioglitazónom a inzulínom, ale kombinácia s GLP-1 analógmi je kontraindikovaná [23].

Vplyv na telesnú hmotnosť

- Sú hmotnostne neutrálne.

Nežiaduce účinky:

- Patria medzi veľmi bezpečné a dobre tolerované liečivá, nemajú takmer žiadne GIT nežiaduce účinky.
- Enzým DPP-4 maximálne inhibujú pri bežných dávkach, preto vyššia dávka (dokonca až 32-násobok terapeutickú dávku) nespôsobuje zvýšenie rizika NÚ – nespôsobujú hypoglykémiu ani počas náhodného predávkovania alebo zníženého renálneho klirensu [65].
- Mali by sa používať opatrne u pacientov s pankreatitídou v anamnéze [23].

D. Antidiabetiká s iným mechanizmom účinku

Gliflozíny – inhibítory SGLT2

Mechanizmus účinku:

- Pri cukrovke je zvýšená renálna glukoneogenéza a schopnosť reabsorpcie glukózy, a to upreguláciou receptorov SGLT2 (sodíko-glukózové kotransportéry typu 2 – vysokokapacitné receptory viazané na membránu najmä proximálneho tubulu, ktoré sú zodpovedné za 97 % reabsorpcie glukózy) [66].
- Gliflozíny **blokujú SGLT2 receptory**, čím znižujú renálny prah pre glykozúriu (prestup glukózy do moču) a následne **znižujú renálnu reabsorpciu glukózy** – mechanizmom nezávislom od inzulínu **zvyšujú vylučovanie glukózy močom**, tým znižujú koncentráciu glukózy v plazme a to **len s nízkym rizikom hypoglykémie** [67].
- Zvýšená glykozúria (v tomto prípade žiaduca) je spojená so stratou kalórií, osmotickou diurézou a natriúrou, ktoré následne zodpovedajú za zníženie krvného tlaku, **stratu hmotnosti**, znížený objem plazmy a zníženie srdcového preloadu [19].
- Pacientov užívajúcich gliflozíny je preto potrebné poučiť o mechanizme pôsobenia týchto liečiv a upozorniť, že budú viac močiť a v moči bude prítomný cukor – prúžky na kontrolu moču budú pozitívne na glukózu.
- Gliflozíny preukázali širokú škálu účinkov na biochemické a hemodynamické dráhy, čo zodpovedá za ich priaznivé kardiovaskulárne a renálne výsledky:
 - môžu zvýšiť exkréciu kyseliny močovej [68],
 - zlepšujú funkciu endotelu a znižujú tuhosť tepien, čo vedie k zníženiu afterloadu [69],
 - môžu tiež priaznivo ovplyvniť remodeláciu srdca [70],
 - niekoľko štúdií preukázalo schopnosť gliflozínov znižovať hromadenie epikardiálneho tuku, ktorý sa podieľa na rozvoji srdcovej fibrózy a srdcového zlyhávania, najmä u ľudí s DM [71].

Indikácie:

- Gliflozíny sa môžu používať samostatne ako liečivá druhej voľby (ak je metformín kontraindikovaný), primárne sú však určené ako prídavná liečba – môžu sa kombinovať s ktorýmkoľvek iným antidiabetikom či inzulínom – vďaka svojmu odlišnému mechanizmu dopĺňajú efekty ostatných liečiv.
- Kombinovaná liečba je účinnejšia ako monoterapia – dosahuje sa významnejšie zníženie HbA1c, hmotnosti a systolického krvného tlaku [72].
- U pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (najmä s rozvojom srdcovej nedostatočnosti) majú byť gliflozíny uprednostnené pred ostatnými skupinami liečiv.
- **Empagliflozín a dapagliflozín** sa okrem liečby DM2T používajú **na liečbu chronického srdcového zlyhávania a chronickej choroby obličiek**, a to nezávisle od hodnôt HbA1c [25].
- Kombinácia gliflozínu s inzulínom môže byť priaznivá, ak sa vyžadujú vyššie jednotky inzulínu [72].

Dávkovanie:

- V SR sú registrované **dapagliflozín** (5 – 10 mg denne), **kanagliflozín** (100mg denne s postupným zvyšovaním až na 300 mg) a **empagliflozín** (10mg denne až na 25 mg denne).
- **Kanagliflozín** by sa nemal predpisovať pacientom s ťažkou poruchou funkcie pečene, zatiaľ čo **empagliflozín** u týchto pacientov nevyžaduje úpravu dávky.

Nežiaduce účinky:

- Podávanie gliflozínov je spojené s rizikom polyúrie a narušenia elektrolytovej rovnováhy – pacientom s vyšším rizikom dehydratácie (napr. liečených furosemidom) je potrebné prizvukovať dodržiavanie pitného režimu [19]
- Gliflozíny môžu zvyšovať riziko ketoacidózy tým, že bránia reabsorpcii hydrogenuhličitanu v obličkách – tzv. „euglykemická“ ketoacidóza [73].
- Riziko vzniku urogenitálnych infekcií (viac u žien ako u mužov – genitálne mykotické infekcie, urosepsa a vzácne pyelonefritída) a riziko zlomenín [74].
- Kanagliflozín má spomedzi všetkých gliflozínov najvyššie riziko nežiaducich účinkov a môže zvyšovať aj riziko amputácie končatín [19].

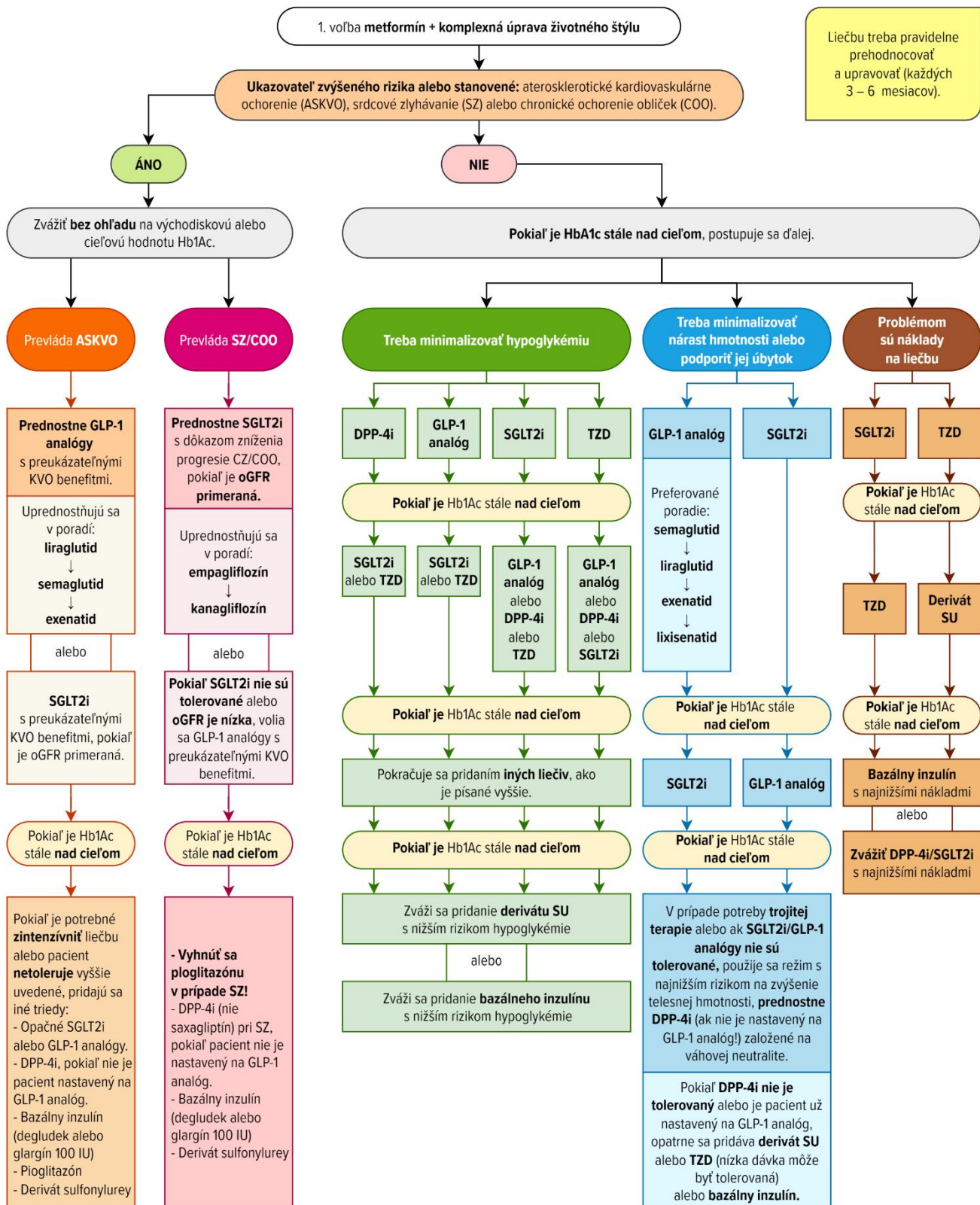
Kontraindikácie:

- Ťažká porucha funkcie obličiek, tehotné a dojčiace ženy

6. Súhrn antidiabetík a ich základná charakteristika

	Mechanizmus účinku	Vplyv na hmotnosť	Riziko hypoglykémie	NÚ
Biguanidy – metformín	↓ glukoneogézu ↓ inzulínovú rezistenciu ↑ utilizáciu glukózy ↓ vstrebávanie glukózy	Žiaden	Takmer žiadne	Nevôľnosť, nauzea, hnačka, laktátová acidóza, ↓ vstrebávanie vitamínu B12
Tiazolidíndióny – pioglitazón	↓ inzulínovú rezistenciu ↑ utilizáciu glukózy	Zvyšuje	Takmer žiadne	Opuchy, nárast hmotnosti
Deriváty sulfonylurey – gliklazid, glimepirid, glichidón, glibenklamid	↑ sekréciu inzulínu	Zvyšujú	Vysoké	Hypoglykémia, nárast hmotnosti
Meglitinidy – repaglinid	↑ sekréciu inzulínu	Mierne zvyšuje	Nižšie ako pri DSU	Hypoglykémia, nárast hmotnosti
Analógy <i>glucagon-like peptid 1</i> – exenatid, lixisenatid, liraglutid, semaglutid, dulaglutid, tirzepatid	↑ sekréciu inzulínu ↓ sekréciu glukagónu ↓ vyprázdňovanie žalúdka ↑ pocit sýtosti	Znižujú	Veľmi nízke	Bolesť brucha, nauzea, vracanie, reakcie v mieste vpichu
Inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 – sitagliptín, vildagliptín, alogliptín, linagliptín	↑ endogénny GLP-1	Žiaden	Veľmi nízke	Takmer žiadne
Inhibítory SGLT2 – dapagliflozín, empagliflozín, kanagliflozín	↑ glykozúriu ↓ systolický tlak krvi	Mierne znižujú	Nízke	Dehydratácia, hypokalémia, ketoacidóza, urogenitálne infekcie, fraktúry kostí

7. Algoritmus liečby (upravené podľa [8])



ASKVO – aterosklerotické kardiovaskulárne ochorenie
COO – chronické ochorenie obličiek
DPP-4i – inhibitor dipeptidylpeptidázy 4 (gliptíny)
GLP-1 analóg – analóg *glucagon-like peptid 1*
SZ – srdcové zlyhávanie

oGFR – odhadovaná rýchlosť glomerulárnej filtrácie
KVO – kardiovaskulárne ochorenie
SGLT2i – inhibitory SGLT2 (gliflozíny)
SU – sulfonylurea
TZD – tiazolidindióny (pioglitazón)

Literatúra a zdroje

1. ŠKRHA, J., et al. *Česká diabetologická společnost: Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu*. 2020.
2. RODRIGUEZ-GUTIERREZ, R., et al. *Shared decision making in endocrinology: present and future directions*. The lancet Diabetes & endocrinology. 2016. 4(8), pp. 706-716.
3. DRAZNIN, B., et al. *9. Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes-2022*. Diabetes care. 2022. 45(Suppl 1), pp. S125-S143.
4. LAHIRI, S. W. *Personalizing type 2 diabetes management: use of a patient-centered approach to individualizing A1C goals and pharmacological regimens*. Clinical Diabetes. 2017. 35(5), pp. 321-328.
5. ADA. *American Diabetes Association Professional Practice Committee: 6. Glycemic targets: standards of medical care in diabetes—2022*. Diabetes Care. 2022. 45(1), pp. S83-S96.
6. GARBER, A. J., et al. *Consensus statement by the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology on the comprehensive type 2 diabetes management algorithm—2020 executive summary*. Endocrine Practice. 2020. 26(1), pp. 107-139.
7. JIRKOVSKÁ, A., et al. *Doporučený postup dietní léčby pacientů s diabetem*. DMEV. 2012. 15(4), pp. 235-243.
8. KAREN, I., SVAČINA, Š. *Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře - DIABETES MELLITUS A KOMORBIDITY – NOVELIZACE 2021*. 2021, Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP. Praha. počet stránek: 32. ISBN: ISBN 978-80-88280-26-2.
9. DIAMANT, M., et al. *Glucagon-like peptide 1 receptor agonist or bolus insulin with optimized basal insulin in type 2 diabetes*. Diabetes care. 2014. 37(10), pp. 2763-2773.
10. INMAN, T. R., et al. *The role of basal insulin and GLP-1 receptor agonist combination products in the management of type 2 diabetes*. Therapeutic Advances in Endocrinology and Metabolism. 2018. 9(5), pp. 151-155.
11. SALVATORE, T., et al. *Metformin: An old drug against old age and associated morbidities*. Diabetes Research and Clinical Practice. 2020. 160, pp. 108025.
12. LAZÚROVÁ, I., et al. *Syndróm polycystických ovárií - Štandardné postupy*. 2021.
13. RENA, G., et al. *The mechanisms of action of metformin*. Diabetologia. 2017. 60(9), pp. 1577-1585.
14. YANG, X., et al. *Metformin, beyond an insulin sensitizer, targeting heart and pancreatic β cells*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2017. 1863(8), pp. 1984-1990.
15. BUSE, J. B., et al. *The primary glucose-lowering effect of metformin resides in the gut, not the circulation: results from short-term pharmacokinetic and 12-week dose-ranging studies*. Diabetes care. 2016. 39(2), pp. 198-205.
16. LUND, S. S., et al. *Impact of metformin versus the prandial insulin secretagogue, repaglinide, on fasting and postprandial glucose and lipid responses in non-obese patients with type 2 diabetes*. European Journal of Endocrinology. 2008. 158(1), pp. 35-46.
17. SAMBE, T., et al. *Metformin treatment decreases nitroxidative stress, restores nitric oxide bioavailability and endothelial function beyond glucose control*. Biomedicine & pharmacotherapy. 2018. 98, pp. 149-156.
18. ZILOV, A. V., et al. *Mechanisms of action of metformin with special reference to cardiovascular protection*. Diabetes/Metabolism Research and Reviews. 2019. 35(7), pp. e3173.
19. ANDERS, M., et al. *Compendium - Léčiva používaná v podmínkách ČR*. 2018, Panax Co. Praha. počet stránek: 1139. ISBN: 978-80-902806-7-0.
20. CLAUSSEN, D. *Glucophage (metformin hydrochloride)*. Gastroenterology Nursing: the Official Journal of the Society of Gastroenterology Nurses and Associates. 1996. 19(3), pp. 113-116.
21. FUJITA, Y., INAGAKI, N. *Metformin: new preparations and nonglycemic benefits*. Current diabetes reports. 2017. 17, pp. 1-10.
22. MCCREIGHT, L. J., et al. *Metformin and the gastrointestinal tract*. Diabetologia. 2016. 59(3), pp. 426-435.
23. ADAPP. *Pharmacologic approaches to glycemic treatment: standards of medical care in diabetes—2022*. Diabetes Care. 2022. 45, pp. S125-S143.
24. SCHERNTHANER, G., et al. *Metformin and the heart: update on mechanisms of cardiovascular protection with special reference to comorbid type 2 diabetes and heart failure*. Metabolism. 2022. 130, pp. 155160.
25. ADAPPC. *10. Cardiovascular disease and risk management: Standards of Medical Care in Diabetes—2022*. Diabetes care. 2022. 45(Supplement_1), pp. S144-S174.
26. LIN, S. H., et al. *Effect of metformin monotherapy on serum lipid profile in statin-naïve individuals with newly diagnosed type 2 diabetes mellitus: a cohort study*. PeerJ. 2018. 6, pp. e4578.
27. ZHAO, B., et al. *Anticancer mechanisms of metformin: A review of the current evidence*. Life sciences. 2020. 254, pp. 117717.
28. CAMPBELL, J. M., et al. *Metformin reduces all-cause mortality and diseases of ageing independent of its effect on diabetes control: a systematic review and meta-analysis*. Ageing Research Reviews. 2017. 40, pp. 31-44.
29. LALLOYER, F., STAELS, B. *Fibrates, glitazones, and peroxisome proliferator-activated receptors*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2010. 30(5), pp. 894-899.

30. YKI-JÄRVINEN, H. *Thiazolidinediones*. New England Journal of Medicine. 2004. 351(11), pp. 1106-1118.
31. TYAGI, S., et al. *The peroxisome proliferator-activated receptor: A family of nuclear receptors role in various diseases*. Journal of advanced pharmaceutical technology & research. 2011. 2(4), pp. 236.
32. RASOULI, N., et al. *Pioglitazone improves insulin sensitivity through reduction in muscle lipid and redistribution of lipid into adipose tissue*. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism. 2005. 288(5), pp. E930-E934.
33. ROSENSTOCK, J., et al. *Effects of dapagliflozin, an SGLT2 inhibitor, on HbA1c, body weight, and hypoglycemia risk in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on pioglitazone monotherapy*. Diabetes care. 2012. 35(7), pp. 1473-1478.
34. FEINGOLD, K. R. *Oral and injectable (non-insulin) pharmacological agents for the treatment of type 2 diabetes*. Endotext [Internet]. 2022.
35. EGGLETON, J. S., JIALAL, I. *Thiazolidinediones*. 2019.
36. JUURLINK, D. N., et al. *Adverse cardiovascular events during treatment with pioglitazone and rosiglitazone: population based cohort study*. Bmj. 2009. 339
37. LAVABRE-BERTRAND, T., FAILLIE, J.-L. *The discovery of hypoglycaemic sulphonamides—Montpellier, 1942*. Therapies. 2021. 76(6), pp. 559-566.
38. SARKAR, A., et al. *Pharmacological and pharmaceutical profile of glizalide: a review*. Journal of applied pharmaceutical science. 2011.(Issue), pp. 11-19.
39. RIDDLE, M. C. *A verdict for glimepiride: effective and not guilty of cardiovascular harm*. Diabetes Care. 2019. 42(12), pp. 2161-2163.
40. VOTAVA, M., SLÍVA, J. *Farmakologie v kostce*. 2021, Triton. Praha. počet strán: 535. ISBN: 978-80-7553-893-2.
41. LEBOVITZ, H. E., MELANDER, A. *Sulfonylureas and meglitinides: insights into physiology and translational clinical utility*. International Textbook of Diabetes Mellitus. 2015. pp. 615-640.
42. SINGH, A. K., SINGH, R. *Is glizalide a sulfonylurea with difference? A review in 2016*. Expert review of clinical pharmacology. 2016. 9(6), pp. 839-851.
43. MONAMI, M., et al. *A meta-analysis of the hypoglycaemic risk in randomized controlled trials with sulphonylureas in patients with type 2 diabetes*. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2014. 16(9), pp. 833-840.
44. GANGJI, A. S., et al. *A systematic review and meta-analysis of hypoglycemia and cardiovascular events: a comparison of glyburide with other secretagogues and with insulin*. Diabetes care. 2007. 30(2), pp. 389-394.
45. DORNHORST, A. *Insulintropic meglitinide analogues*. The Lancet. 2001. 358(9294), pp. 1709-1716.
46. GUARDADO-MENDOZA, R., et al. *State of the art paper The role of nateglinide and repaglinide, derivatives of meglitinide, in the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Archives of medical science. 2013. 9(5), pp. 936-943.
47. BLICKLÉ, J. *Meglitinide analogues: a review of clinical data focused on recent trials*. Diabetes & metabolism. 2006. 32(2), pp. 113-120.
48. BLACK, C., et al. *Meglitinide analogues for type 2 diabetes mellitus*. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2007.(2)
49. SCOTT, L. J. *Repaglinide: a review of its use in type 2 diabetes mellitus*. Drugs. 2012. 72, pp. 249-272.
50. KENNEDY, K. E., et al. *Hypoglycemia associated with antibiotics alone and in combination with sulfonylureas and meglitinides: an epidemiologic surveillance study of the FDA Adverse Event Reporting System (FAERS)*. Drug safety. 2020. 43, pp. 363-369.
51. HARE, K. J., et al. *The glucagonostatic and insulinotropic effects of glucagon-like peptide 1 contribute equally to its glucose-lowering action*. Diabetes. 2010. 59(7), pp. 1765-1770.
52. RIZZO, M., et al. *Liraglutide reduces oxidative stress and restores heme oxygenase-1 and ghrelin levels in patients with type 2 diabetes: a prospective pilot study*. The journal of clinical endocrinology & metabolism. 2015. 100(2), pp. 603-606.
53. UCCELLATORE, A., et al. *Comparison review of short-acting and long-acting glucagon-like peptide-1 receptor agonists*. Diabetes therapy. 2015. 6, pp. 239-256.
54. YOUNG, A. A., et al. *Glucose-lowering and insulin-sensitizing actions of exendin-4: studies in obese diabetic (ob/ob, db/db) mice, diabetic fatty Zucker rats, and diabetic rhesus monkeys (Macaca mulatta)*. Diabetes. 1999. 48(5), pp. 1026-1034.
55. MADSBAD, S., et al. *Glucagon-like peptide receptor agonists and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of diabetes: a review of clinical trials*. Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care. 2008. 11(4), pp. 491-499.
56. PROSECKÝ, R., VÍTOVEC, J. *Tirzepatid - nová naděje v léčbě obezity a nové antidiabetikum*. Klin Farmakol Farm. . 2023. 37(2), pp. 68-71.
57. WHARTON, S., et al. *Managing the gastrointestinal side effects of GLP-1 receptor agonists in obesity: recommendations for clinical practice*. Postgraduate medicine. 2022. 134(1), pp. 14-19.
58. MARSO, S. P., et al. *Liraglutide and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*. New England Journal of Medicine. 2016. 375(4), pp. 311-322.
59. GRANHALL, C., et al. *Safety and pharmacokinetics of single and multiple ascending doses of the novel oral human GLP-1 analogue, oral semaglutide, in healthy subjects and subjects with type 2 diabetes*. Clinical pharmacokinetics. 2019. 58, pp. 781-791.
60. DAVIES, M., et al. *Effect of oral semaglutide compared with placebo and subcutaneous semaglutide on glycemic control in patients with type 2 diabetes: a randomized clinical trial*. Jama. 2017. 318(15), pp. 1460-1470.

61. FRIAS, J. P., et al. *Efficacy and safety of dulaglutide 3.0 mg and 4.5 mg versus dulaglutide 1.5 mg in metformin-treated patients with type 2 diabetes in a randomized controlled trial (AWARD-11)*. Diabetes Care. 2021. 44(3), pp. 765-773.
62. DEACON, C. F. *Dipeptidyl peptidase 4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes mellitus*. Nature Reviews Endocrinology. 2020. 16(11), pp. 642-653.
63. DEACON, C. F. *Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review*. Diabetes, Obesity and Metabolism. 2011. 13(1), pp. 7-18.
64. SECK, T., et al. *Safety and efficacy of treatment with sitagliptin or glipizide in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin: a 2-year study*. International journal of clinical practice. 2010. 64(5), pp. 562-576.
65. CHRISTOPHER, R., et al. *Pharmacokinetics, pharmacodynamics, and tolerability of single increasing doses of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in healthy male subjects*. Clinical therapeutics. 2008. 30(3), pp. 513-527.
66. GALLO, L. A., et al. *Probing SGLT2 as a therapeutic target for diabetes: basic physiology and consequences*. Diabetes and Vascular Disease Research. 2015. 12(2), pp. 78-89.
67. FERRANNINI, E., SOLINI, A. *SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects*. Nature Reviews Endocrinology. 2012. 8(8), pp. 495-502.
68. YARIBEYGI, H., et al. *Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors and inflammation in chronic kidney disease: Possible molecular pathways*. Journal of cellular physiology. 2019. 234(1), pp. 223-230.
69. ALSHNBARI, A. S., et al. *Effect of sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors on endothelial function: a systematic review of preclinical studies*. Diabetes Therapy. 2020. 11, pp. 1947-1963.
70. KATSIKI, N., et al. *Empagliflozin effects on cardiac remodeling: re-shaping the future of heart failure prevention*. Expert Review of Cardiovascular Therapy. 2020. 18(11), pp. 841-842.
71. LABBÉ, S. M., et al. *Increased myocardial uptake of dietary fatty acids linked to cardiac dysfunction in glucose-intolerant humans*. Diabetes. 2012. 61(11), pp. 2701-2710.
72. INZUCCHI, S. E., et al. *Management of hyperglycemia in type 2 diabetes, 2015: a patient-centered approach: update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes*. Diabetes care. 2015. 38(1), pp. 140-149.
73. DOUROS, A., et al. *Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors and the risk for diabetic ketoacidosis: a multicenter cohort study*. Annals of internal medicine. 2020. 173(6), pp. 417-425.
74. WIVIOTT, S. D., et al. *Dapagliflozin and cardiovascular outcomes in type 2 diabetes*. New England Journal of Medicine. 2019. 380(4), pp. 347-357.