

Antidiabetika, která mě zaujala

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Interní klinika, FN Motol, Praha

Zvyšující se prevalence diabetes mellitus 2. typu je závažným epidemiologickým, klinickým a ekonomickým problémem. Kvalitní terapie cílené na dosažení normálních hodnot glykemie je základním předpokladem prevence komplikací. Nové molekuly (dapagliflozin, empagliflozin, imeglimin, liraglutid, omarigliptin, ranolazin, sitagliptin), které v posledních letech byly uvedeny do klinické praxe nebo se k uvedení chystají, vykazují nižší riziko hypoglykemie, a umožňují tak kvalitnější prevenci pozdních komplikací diabetu 2. typu.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, dapagliflozin, empagliflozin, imeglimin, liraglutid, omarigliptin, ranolazin, sitagliptin.

Antidiabetic drugs of interest

The increasing prevalence of type 2 diabetes mellitus is a major epidemiological, clinical, and economic issue. Good-quality treatment aimed at achieving normal blood sugar levels is essential in order to prevent complications. Novel molecules (dapagliflozin, empagliflozin, imeglimin, liraglutide, omarigliptin, ranolazine, and sitagliptin) that have been introduced in the clinical practice in the recent years, or are going to be introduced, show a lower risk of hypoglycaemia, thus allowing superior prevention of late complications of type 2 diabetes.

Key words: type 2 diabetes mellitus, dapagliflozin, empagliflozin, imeglimin, liraglutide, omarigliptin, ranolazine, sitagliptin.

Úvod

Diabetologie zažívá skvělé období. Do rukou lékařů se dostávají nové molekuly. Z důvodu obezitelnosti jsou všechny podrobeny přísným a dlouhodobým testům na kardiovaskulární bezpečnost. Je obtížné sledovat všechny novinky do hloubky. Některé jsou, podle mého názoru, velmi zajímavé. V krátkosti a přehledně se pokusím ukázat, proč.

Sitagliptin přesvědčivě prokázal kardiovaskulární bezpečnost, vyvrátil tak spekulace o nebezpečí srdečního selhání jako tzv. efektu třídy gliptinů. Dapagliflozin byl prvním gliflozinem zavedeným do terapie, byl „pilotní“ molekulou ze skupiny s převratným mechanismem účinku. S empagliflozinem byla publikována první studie, která prokázala snížení mortality pro molekulu s primárně antidiabetickým účinkem. Liraglutid je „zlatým standardem“ terapie, recentně byla prokázána snížení kardiovaskulárního

rizika, zajímavý je také tím, že je registrován jako jediné účinné antiobezitikum. Fixní kombinace liraglutidu s inzulinem degludek přinesla naprosto nečekaný efekt. I při zlepšení kompenzace se snížilo riziko hypoglykemie proti léčbě inzulinem samotným. Omarigliptin nabízí efekt gliptinů při dávkování jednou týdně. Imeglimin je po dlouhé době první nadějně antidiabetikum, které zlepšuje inzulinovou rezistenci. A konečně ranolazin je zajímavý tím, že na antidiabetický potenciál molekuly se narazilo náhodou, byl to vedlejší nález při studiu původně antianginosního léku.

Sitagliptin

Sitagliptin byl uveden na trh před 8 roky jako první zástupce nové skupiny antidiabetik, inhibitorů DPP 4, nazývaných také gliptiny. Na celém světě jsou s touto molekulou ze skupiny gliptinů největší zkušenosti. Sitagliptin je možno proto považovat za gliptin, který má v současnosti

nejvíce dat dokládajících jeho bezpečnost jak z klinických studií, tak i z běžné klinické praxe (1).

Pro sitagliptin byla z důvodů požadavků FDA naplánována prospektivní studie s názvem TECOS (2). Primárním cílem studie nebylo hodnocení účinnosti sitagliptinu ve smyslu zlepšení kompenzace diabetu. Ta je dostatečně prokázána (3, 4, 5). V obou větvích mohli lékaři upravovat antidiabetickou medikaci podle běžných doporučení pro terapii diabetu 2. typu, což je vysvětlením relativně malého rozdílu v glykovaném hemoglobinu mezi větví aktivní a placebovou (v absolutním vyjádření průměrně 0,29% nižší hodnota glykohemoglobinu ve větví s aktivní terapií). Léčba sitagliptinem nezvýšila riziko hypoglykemie, roční incidence závažných hypoglykemických příhod byla 0,78 proti 0,70 ($p = 0,33$).

Ve studii TECOS bylo prokázáno, že sitagliptin přidaný ke standardní terapii nezvyšuje

kardiovaskulární riziko, ani nezvyšuje počet hospitalizací pro srdeční selhání v porovnání se standardní terapií. Tyto výsledky jsou v plné shodě s výsledky metaanalýzy publikované začátkem roku 2013, do níž bylo zahrnuto 14 611 účastníků 25 prospektivních, randomizovaných, dvojitě zaslepených studií (6). Sitagliptin v této velké metaanalýze nezvyšoval kardiovaskulární riziko.

Po rozpacích, které zavládly po zveřejnění studie SAVOR TIMI 53, ve které byl zaznamenán vyšší počet hospitalizací pro srdeční selhání při léčbě saxagliptinem proti placebo (7), je zásadním přínosem studie TECOS informace, že gliptiny mohou být bezpečné léky. Studie TECOS tak zastavila spekulace tzv. efektu třídy.

Sitagliptin poté, co studie TECOS (1, 8) přinesla přesvědčivý důkaz o bezpečnosti, upevnil pozici ideální molekuly do kombinace s metforminem (5). Jejich vlastnosti se doplňují a klinické účinky také (9, 10). Neopomíjitelnou výhodou gliptinů je skutečnost, že vykazují minimum klinicky relevantních nežádoucích účinků. Právě proto je compliance pacientů s touto terapií velmi dobrá, což se podílí na velmi dobrém klinickém výsledku léčby (11).

Dapagliflozin

Dapagliflozin je vysoce selektivní inhibitor SGLT 2 (12). Po jeho podání je snížena reabsorpce glukózy v proximálním tubulu, denní ztráty glukózy jsou přímo úměrné dávce dapagliflozinu. Při dávce 25 a 100 mg je zpětná reabsorpce glukózy inhibována ze 40%, denní ztráty glukózy močí jsou do 70 g. Po požití je rychle absorbován ze zažívacího traktu. Farmakokinetika umožňuje podání jednou denně.

Dapagliflozin snižuje glykovaný hemoglobin o 5–8 mmol/mol ve srovnání s placebem po 12týdenní terapii. Pokles tělesné hmotnosti činil ve studiích od 2,4 do 3,5 kg/12 týdnů terapie, přibližně dvojnásobek poklesu hmotnosti po placebo. Dapagliflozin snižuje obvod pasu, objem viscerálního i podkožního tuku. Dapagliflozin snižuje urikémii, mírně zvyšuje HDL cholesterol a snižuje triacylglyceroly, snižuje mírně systolický krevní tlak. Základní terapeutická dávka je 10 mg dapagliflozinu. Je indikován pro monoterapii nebo kombinovanou terapii včetně kombinace s inzulinem (přehledně citace 12).

Nejčastějším referovaným nežádoucím účinkem je infekce urogenitálního traktu, zejména

mykotické infekce u žen. Riziko hypoglykemie je při léčbě dapagliflozinem zvýšeno pouze velmi mírně.

Recentně byla publikována prespecifikovaná metaanalýza prospektivních randomizovaných studií fáze IIb/III s dapagliflozinem hodnotící incidenci kardiovaskulárních komplikací (13). Primárním ukazatelem velké kardiovaskulární příhody (MACE) (sdružený ukazatel zahrnující nefatální infarkt myokardu /IM/, cévní mozkové příhody nefatální /CMP/, kardiovaskulární úmrtí, nestabilní anginu pectoris), dále statistické hodnocení pro další komplikace, zejména ve vztahu k srdečnímu selhání. Analyzován byl soubor 9 339 pacientů, z toho 5 936 užívalo dapagliflozin, (double blind), a to v dávce 2,5–10 mg pro die. Terapie dapagliflozinem nebyla asociována se zvýšeným kardiovaskulárním rizikem, poměr rizik (HR) 0,77; 95% CI (0,54, 1,10) pro MACE v kompletní hodnocené populaci, pro osoby s anamnézou KV onemocnění HR 0,80 (0,53, 1,22). Výsledky byly konkordantní pro všechny podskupiny. Hypoglykemie se nevázala ke zvýšenému KV riziku. Dapagliflozin významně snížil riziko hospitalizace pro srdeční selhání (o 64%) a riziko infarktu myokardu (o 43%). Tato metaanalýza prokazuje, že není náznak, že by dapagliflozin mohl zvyšovat kardiovaskulární riziko, výsledky ukazují potenciál pro kardiovaskulárně prospěšný účinek, který je v souladu s multifaktoriálním ovlivněním kardiovaskulárních rizikových faktorů glifloziny.

V práci zobrazené křivky kumulativní incidence jsou, analogově vnímáno, velmi povědomé. I když se jedná o metaanalýzu, implikuje jejich průběh grafy ze známé studie EMPA REG OUTCOM (14). Stejně se rozevírající nůžky pro riziko srdečního selhání, pro mortalitu, stejně se překrývající křivky pro cévní mozkové příhody. Jen ten skok okolo 12. týdne, který jsem komentoval v nedávném rozboru (41) chybí (vysvětlují si to rigiditou protokolů, kde se v placebové větvi nemůže obvykle měnit terapie diabetu, vyjma kritických situací). V publikované metaanalýze statistická významnost mezi jednotlivými větvemi pro MACE není dosažena. Jsou zřejmé pouze trendy. Příčinou je skutečnost, že ve studiích fáze II a III je populace pacientů méně riziková. V podrobnější analýze je možno najít některé důležité výsledky. Dapagliflozin ovlivnil významně incidenci MACE (+ nestabilní AP) u osob s delší dobou trvání diabetu než deset let (RR 0,636,

CI 0,413, 0,987). Aktivní terapie dapagliflozinem v celém souboru snížila riziko akutního infarktu myokardu (RR 0,57, CI 0,34, 0,95). Dapagliflozin nezvýšil riziko kardiovaskulárních příhod u pacientů s přestálou hypoglykemií. Vliv na CMP byl neutrální, což má konotace podrobně diskutované v recentním článku (15).

Vliv na riziko manifestace srdečního selhání byl očekávaný. Pacienti s diabetem mají vyšší riziko srdečního selhání v porovnání s nediabetickou populací (16). Jsem přesvědčen, že právě účinek gliflozinů upozorňuje na „podléčenost“ diuretiky v populaci pacientů s diabetem. V porovnání se empagliflozinem ve studii EMPA REG OUTCOM (14) je větší snížení rizika hospitalizace pro srdeční selhání, vyjádřeno číselně (snížení o 64% při léčbě dapagliflozinem proti proti 35% při léčbě empagliflozinem). Dapagliflozin oddaluje téměř o 250 dní manifestaci srdečního selhání. Nález mohou předjímat očekávání výsledků prospektivní studie DECLARE (42).

Empagliflozin

Průkaz ovlivnění mortality terapií empagliflozinem ve studii EMPA REG OUTCOM (15) je významným nálezem, který zasluhuje nejvyšší pozornost a jistě bude důležitým milníkem v přípravě dalších doporučených postupů pro terapii pacientů s diabetem ve vysokém KV riziku.

Studie EMPA REG OUTCOM měla stanovený primární kompozitní endpoint. Zahrnoval úmrtí z KV příčin, IM a CMP (tzv. MACE). Primárně byla hodnocena populace intention-to-treat (ITT), pro tuto populaci byl výsledek statisticky významný ($p = 0,0389$). Nebylo tomu tak pro hodnocení populace on-treatment ($p = 0,0839$), ani pro populaci hodnocenou podle protokolu ($p = 0,0519$).

Při podrobnějším vhledu do složeného endpointu je zřejmé, že rozhodující vliv na jeho hraniční statistickou významnost mělo snížení KV mortality. To je kriticky důležitý a pozitivní nález, který může posunout léčbu pacientů s diabetem k lepším výsledkům. Dominantní podíl na snížení KV mortality mělo snížení počtu náhlých úmrtí a úmrtí ve spojení se srdeční nedostatečností. Empagliflozin je velmi účinné osmotické diuretikum. Diuretický efekt může vysvětlit větší část snížení rizika úmrtí v uvedených kategoriích. Naopak, snížení rizika nefatálního infarktu bylo nevýznamné, numericky o 13% (HR 0,87, CI 0,70;1,09, $p = 0,2189$). Riziko CMP bylo numericky

zvýšeno o 24%. Interval spolehlivosti pro tuto komplikaci byl 0,92–1,67, což znamená podle stanoviska FDA zvýšenou ostražitost a doporučení postmarketingového sledování (17).

Výsledky studie EMPA REG OUTCOM, pokud budou v praxi interpretovány správně, pomohou zlepšit péči o pacienty s diabetem 2. typu s anamnézou kardiovaskulární příhody, léčené zejména inzulinem, protože glifloziny patrně mohou prodloužit očekávanou dobu dožití. Pro možná rizika spojená s terapií glifloziny je podle mého názoru správnou interpretací toto znění: u pacientů s diabetem 2. typu, s vysokým kardiovaskulárním rizikem (anamnézou KV komplikace), léčených inzulinem, je empagliflozin (glifloziny obecně) antidiabetikem volby při racionální indikaci ke zlepšení kompenzace diabetu. V jiných situacích je postaven na roveň ostatním novým třídám antidiabetik. Současně za jednu z nejdůležitějších informací, která ze studie vyplývá, můžeme považovat skutečnost, že pacienti s dlouhodobě probíhajícím diabetem, léčení z nadpoloviční většiny inzulinem, jsou nemocní, kteří mají „subklinické srdeční selhávání“. Je to vulnerabilní skupina osob, která v důsledku diabetické kardiomyopatie vykazuje zejména diastolickou dysfunkci, má minimální kardiální rezervu.

Liraglutid

Liraglutid je v USA nejužívanějším analogem lidského GLP-1 (39), molekula liraglutidu se shoduje s lidským GLP-1 z 97 %. Klinický efekt je buď srovnatelný s dosavadními antidiabetiky, v některých případech je prokazatelně účinnější (40). Terapie liraglutidem je zatížena minimálním rizikem hypoglykemie, současně pravidelně vede ke klinicky významnému snížení hmotnosti. Celkově lze vyhodnotit rizika spojená s léčbou liraglutidem jako velmi malá (přehledně citace 18). Výsledky klinických studií vedou k předpokladu i jistého dlouhodobého příznivého efektu na kardiovaskulární morbiditu či mortalitu. Tento předpoklad měl být ověřen studií LEADER, primárně koncipovanou jako noninferitní (19).

Kompletní výsledky studie LEADER byly zveřejněny v červnu 2016. Liraglutid snížil významně kompozitní endpoint o 13 %, snížil kardiovaskulární mortalitu o 22%, podobně i celkovou mortalitu. Výsledky jsou konzistentní s očekáváním, a symetrické, na rozdíl od asymetrických výsledků ve studii s empagliflozinem (38).

K liraglutidu se pojí ještě jedna aktualita. V Evropě je registrovaná fixní kombinace s inzulinem degludek (Xultophy). Výsledky klinických studií jsou velmi pozitivní (20, 21). Fixní kombinace liraglutidu s inzulinem degludek podle očekávání snižuje více glykovaný hemoglobin v porovnání s titrovaným inzulinem degludek podávaným samostatně nebo s liraglutidem aplikovaným samostatně. Překvapivým nálezem je trend k současnému snížení rizika hypoglykemie při kombinované terapii. Obvykle totiž, v situaci, kdy je součástí terapie inzulin (nebo sulfonylurea) a léčba vede ke snížení glykovaného hemoglobinu, dochází ke zvýšení rizika hypoglykemie. Vysvětlením může být snížení variability glykemie při terapii fixní kombinací liraglutid a inzulin degludek.

Omarigliptin

Pro běžnou klinickou praxi platí, že o výsledku léčby rozhoduje stejnou měrou vlastní účinnost léku jako adherence pacientů k terapii, která je významně ovlivněna přítomností, resp. nepřítomností nežádoucích účinků a celou řadou dalších důležitých faktorů. V obecné rovině klesá compliance pacientů úměrně frekvenci, s níž je daný lék nutno užívat. Prakticky ve všech oblastech medicíny byly proto hledány takové formy farmak, které je možno používat pouze jednou denně, lépe však i v delším intervalu. Omarigliptin je novou molekulou ze skupiny gliptinů, jejíž zásadní výhodou ve srovnání se stávajícími gliptiny, je dlouhý poločas účinku, který umožňuje aplikaci jednou týdně.

Studie fáze II hodnotila efekt omarigliptinu proti placebo v monoterapii u pacientů s diabetem 2. typu nedostatečně kompenzovaných životosprávou (22). Randomizováno bylo 685 pacientů, testovaná dávka aktivní léčby byla v rozmezí 0,25 až 25 mg jednou týdně. Primární konečný ukazatel byla změna glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} proti placebo. U pacientů, kteří byli léčeni dávkou 25 mg jednou týdně, došlo k významnému poklesu glykovaného hemoglobinu o 0,71 % v porovnání s placebem, ve všech skupinách došlo také k statisticky významnému snížení postprandiální glykemie (v porovnání s placebem o 1,1 až 2,5 mmol/l). Incidence hypoglykemických příhod byla srovnatelná s placebem (placebo 1 %, aktivní léčba 0–2 %).

Tato základní studie je následována extenzí (66 týdnů), která je určena k vyhodnocení dlou-

hodobé účinnosti a bezpečnosti, která byla publikována recentně (23). Výsledky potvrzují dlouhodobou bezpečnost a účinnost omarigliptinu.

V současnosti jsou registrovány další studie, z nichž nejzajímavější je dlouhodobá studie hodnotící kardiovaskulární bezpečnost (24), jejíž realizace byla, bohužel, zastavena. Plánováno je zavzetí 4 000 probandů. Dále jsou registrovány běžné studie fáze III.

Omarigliptin je velmi nadějnou alternativou léčby standardními gliptiny. Aplikace jednou týdně při zachování stejné účinnosti a nízkého rizika nežádoucích účinků (25) může významně zlepšit compliance pacientů, a tak zlepšit výsledky terapie v reálném světě běžné klinické praxe. Ideální bude zřejmě indikace jako první farmakologické terapie při intoleranci metforminu. Poslední zprávy však uvádějí, že na evropský trh nebude asi uveden.

Imeglimin

Imeglimin je novou molekulou, jejímž primárním účinkem je schopnost ovlivnění inzulinové rezistence (26). Podrobné mechanismy, kterými imeglimin ovlivňuje inzulinovou rezistenci, nejsou ještě objasněny. Předpokládá se ovlivnění metabolismu mitochondrií s následným zlepšením k citlivosti na inzulinu závislé na glukóze v periferních tkáních současně se zlepšením sekrece inzulinu (26, 27).

V posledních letech byly publikovány studie fáze II, které prokázaly jeho dobrou účinnost a definovaly optimální dávku.

Imeglimin ve studii zahrnující 382 pacientů s diabetem 2. typu statisticky významně snížil glykovaný hemoglobin o 0,63 % (DCCT). Hodnoceny byly celkem čtyři různé dávky imegliminu ve srovnání s placebem u pacientů, z nichž část (25%) byla doposud bez terapie a část (75 %) již předtím užívala antidiabetickou léčbu, nejčastěji metformin. Pacienti s diabetem 2. typu byli zaslepeně randomizováni k léčbě trvající 24 týdnů. Primárním cílem byla redukce glykovaného hemoglobinu v závislosti na dávce léku. Největšího snížení HbA_{1c} bylo dosaženo při terapii dávkou 1 500 mg dvakrát denně. Stejná dávka také statisticky významně snížila glykemii nalačno (–1,25 mmol/l, p = 0,001). Dávka imegliminu 2 000 mg snížila glykemii nalačno o něco méně, ale také statisticky významně (–0,81 mmol/l, p = 0,029). Nejvíce pacientů dosáhlo cílového glykovaného hemoglobinu pod

53 mmol/mol. při dávce imegliminu 1 500 mg dvakrát denně (33 %, $p = 0,005$). Tato dávka byla autory studie shledána jako nejúčinnější a dobře snášená, byla zvolena jako optimální pro nacházející studie klinické fáze III (28).

Do studie hodnotící efekt přidání imegliptinu (1 500 mg dvakrát denně) ke stávající terapii metforminem proti placebo bylo zařazeno 156 diabetiků 2. typu a randomizováno 1 : 1. V aktivně léčené skupině došlo po 12 týdnech k poklesu glykovaného hemoglobinu o 0,47 %, což je relativních 20,44 % (29).

Sitagliptin je osvědčený inhibitor DPP4. Ovlivňuje primárně sekreci inzulinu, inhibuje sekreci glukagonu a vykazuje řadu dalších pozitivních dopadů na metabolismus pacientů s diabetem 2. typu. Díky prokázané účinnosti a bezpečnosti se stal zlatým standardem nových antidiabetik. Jeho vliv na inzulinovou rezistenci však není klinicky významný. Proto je velmi důležitý výsledek studie hodnotící účinnost přidání imegliminu ke stávající monoterapii sitagliptinem (30). Do multicentrické, dvojité zaslepené, placebem kontrolované a prospektivní studie bylo zavzáto 170 pacientů s diabetem 2. typu léčených sitagliptinem. Mezi aktivní léčbou

imegliminem (1 500 mg dvakrát denně) a placebem byl na konci studie rozdíl v glykovaném hemoglobinu 0,72 % (DCCT).

Imeglimin ovlivňuje nejen inzulinovou rezistenci, ale zlepšuje i sekreci inzulinu. V krátkodobé studii (31) trvající 7 dní bylo prokázáno, že imeglimin zvyšuje statisticky významně celkovou sekreční odpověď inzulinu hodnocenou plochou pod sekreční křivkou o 112 % ($p = 0,035$), první fázi sekrece inzulinu o 110 % ($p = 0,034$), druhou fázi sekrece inzulinu o 29 % ($p = 0,031$). Senzitivita β buněk byla imegliminem zlepšena o 36 % ($p = 0,034$). Sekrece glukagonu nebyla imegliminem ovlivněna.

Jediným farmakem, které lze v běžné praxi použít k ovlivnění inzulinové rezistence, je pioglitazon, který však vykazuje, nepříjemné nežádoucí účinky. Klinicky nejzávažnější je zvýšený sklon k retenci tekutin a riziko srdečního selhání. Obavy ze zvýšeného rizika karcinomů nebyly potvrzeny. Při vědomí, jak významně se podílí inzulinová rezistence na vzniku a rozvoji diabetu 2. typu, a při zohlednění faktu, že u řady pacientů není možné bez farmakologické intervence inzulinové rezistence dosáhnout uspokojivého výsledku terapie, je nová skupina antidiabetik, které cílí svůj účinek

přímo na inzulinovou rezistenci velkou nadějí pro klinickou medicínu (32, 33, 34).

Ranolazin

Ranolazin je registrovaný v USA jako antian-ginozní lék pro monoterapii i kombinaci s ostatními farmaky (35, 36, 37). Selektivně ovlivňuje metabolismus sodíku v kardiomyocytech. Při hodnocení efektu u pacientů s diabetem bylo zjištěno, že snižuje také glykemii nalačno a glykovaný hemoglobin (průměrně o 0,5 % DCCT). Proto byl zahájen program klinických studií III. fáze. Mechanismus antidiabetického účinku nebyl zatím objasněn.

Závěr

Terapeutické armamentárium v diabetologii košatí. Více však, než v jiných oborech závisí výsledek terapie na spolupráci pacienta, na do-držování základních principů životosprávy a na terapii komorbidit. Je zřejmé, že nová farmaka výrazně zlepšila kvalitu terapie diabetu, a to zejména tím, že snížila riziko hypoglykemie. Proto je možné dosahovat léčbou velmi těsnou kompenzací bez zvýšení rizika pro pacienty. Pro tyto vlastnosti mě popsané molekuly velmi zaujaly.

LITERATURA

1. Broz J, Kvapil M. Sitagliptin pro rok 2016. In Kvapil M (eds) Diabetologie 2016. Triton, Praha 2016.
2. Green JB, Bethel MA, Paul SK, Ring A, Kaufman KD, Shapiro DR, Califf RM, Holman RR. Rationale, design, and organization of a randomized, controlled Trial Evaluating Cardiovascular Outcomes with Sitagliptin (TECOS) in patients with type 2 diabetes and established cardiovascular disease. *Am Heart J* 2013; 166(6): 983–989.e7.
3. Du Q, Wu B, Wang YJ, Yang S, Zhao YY, Liang YY. Comparative effects of sitagliptin and metformin in patients with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(11): 1487–1494.
4. Zhan M, Xu T, Wu F, Tang Y. Sitagliptin in the treatment of type 2 diabetes: a meta-analysis. *J Evid Based Med*. 2012; 5(3): 154–165.
5. Goldstein BJ, Feinglos MN, Luncsford JK, Johnson J, Williams-Herman DE; Sitagliptin 036 Study Group. Effect of initial combination therapy with sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, and metformin on glycemic control in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2007; 30(8): 1979–1987.
6. Engel SS, Golm GT, et al. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2013; 12: 3.
7. Scirica BM, et al. the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators: Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *N Engl J Med* 2013; 369(14): 1317–1326.
8. Pátek O, Kvapil M. TECOS. In Kvapil M (eds) Diabetologie 2016. Triton, Praha 2016.
9. Kvapil M. Sitagliptin rok po studii TECOS: lék první volby s metforminem? In Kvapil M. ed: Diabetologie 2016, Triton, Praha 2016.
10. Kvapil M. Sitagliptin pro rok 2012. In Kvapil M (eds) Diabetologie 2012. Triton, Praha 2012.
11. Kvapil M. Postavení fixní kombinace antidiabetik v terapii. *Remedia*, 2013; 23(4): 2–5.
12. Kvapil M. Dapagliflozin: klinické aspekty použití. *Farmakoterapie* 2014; 10(1): 83–87.
13. Sonesson C, et al. Cardiovascular effects of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes and different risk categories: a meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol*. 2016; 15(1): 37.
14. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hansel S, Mattheus M, Devins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med*. 2015; 373(22): 2117–2128.
15. Kvapil M. EMPA REG OUTCOME Důkaz, že populace pacientů s diabetem se mění. *Remedia* 2016; 26: 67–72.
16. Nichols GA, Koro CE, Gullion CM, Ephross SA, Brown JB. The incidence of congestive heart failure associated with anti-diabetic therapies. *Diabetes Metab Res Rev*. 2005; 21(1): 51–57.
17. <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm071627.pdf>
18. Kvapil M. Liraglutid. *Farmakoterapie* 2010; 6(1): 21–27.
19. Marso SP, et al. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J*. 2013; 166(5): 823–830.
20. Gough SC, Bode B, Woo V, Rodbard HW, Linjawi S, Poulsen P, Damgaard LH, Buse JB; NN9068-3697 (DUAL-I) trial investigators. Efficacy and safety of a fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira) compared with its components given alone: results of a phase 3, open-label, randomised, 26-week, treat-to-target trial in insulin-naïve patients with type 2 diabetes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2014; 2(11): 885–893.
21. Buse JB, Vilsbøll T, Thurman J, Blevins TC, Langbakke IH, Böttcher SG, Rodbard HW; NN9068-3912 (DUAL-II) Trial Investigators. Contribution of liraglutide in the fixed-ratio combination of insulin degludec and liraglutide (IDegLira). *Diabetes Care*. 2014; 37(11): 2926–2933.
22. Gantz I, et al. Effect of MK-3102, a novel once-weekly DPP-4 inhibitor, over 12-weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetologia* 2012; 55(Suppl 1): S 51.
23. Sheu WH, et al. Safety and Efficacy of Omarigliptin (MK-3102), a Novel Once-Weekly DPP-4 Inhibitor for the Treatment of Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38(11): 2106–2114.
24. <http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term=MK-3102&Search=Search>.
25. Addy C, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Effects of Multiple-Dose Administration of Omarigliptin, a Once-Weekly Dipeptidyl Peptidase-4 Inhibitor, in Obese Participants With and Without Type 2 Diabetes Mellitus. *Clin Ther*. 2016 Feb 8. pii: S0149-2918(16)00016-3.
26. Vial G, Chauvin MA, Bendridi N, Durand A, Meugnier E, Madec AM, Bernoud-Hubac N, Pais de Barros JP, Fontaine É, Acquaviva C, Hallakou-Bozec S, Bolze S, Vidal H, Rieusset J. Imeglimin normalizes glucose tolerance and insulin sensitivity and improves mitochondrial function in liver of a high-fat, high-sucrose diet mice model. *Diabetes*. 2015; 64(6): 2254–2264.
27. Pacini G, Mari A, Fouqueray P, Bolze S, Roden M. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves β -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(6): 541–545.
28. Fouqueray P, et al. Dose – rating study to determine the optimum dose for imeglimin a novel treatment for type 2 diabetes. *Diabetes* 2015; 64: Suppl 1; 1169P.

29. Fouqueray P, Pirags V, Inzucchi SE, Bailey CJ, Schernthaner G, Diamant M, Lebovitz HE. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with metformin monotherapy. *Diabetes Care*. 2013; 36(3): 565–568.
30. Fouqueray P, Pirags V, Diamant M, Schernthaner G, Lebovitz HE, Inzucchi SE, Bailey CJ. The efficacy and safety of imeglimin as add-on therapy in patients with type 2 diabetes inadequately controlled with sitagliptin monotherapy. *Diabetes Care*. 2014; 37(7): 1924–1930.
31. Pacini G, Mari A, Fouqueray P, Bolze S, Roden M. Imeglimin increases glucose-dependent insulin secretion and improves β -cell function in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab*. 2015; 17(6): 541–545.
32. Pirags V, Lebovitz H, Fouqueray P. Imeglimin, a novel glimin oral antidiabetic, exhibits a good efficacy and safety profile in type 2 diabetic patients. *Diabetes Obes Metab*. 2012; 14(9): 852–858.
33. Vuylsteke V, Chastain LM, Maggu GA, Brown C. Imeglimin: A Potential New Multi-Target Drug for Type 2 Diabetes. *Drugs R D*. 2015; 15(3): 227–232.
34. Kvapil M. Imeglimin. In Kvapil ed: *Diabetologie 2016*, Triton, Praha, 2016, in press.
35. Arnold SV, et al. Effectiveness of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina according to baseline hemoglobin A1c. *Am Heart J*. 2014; 168(4): 457–465.
36. Kosiborod M, et al. Evaluation of ranolazine in patients with type 2 diabetes mellitus and chronic stable angina: results from the TERISA randomized clinical trial (Type 2 Diabetes Evaluation of Ranolazine in Subjects With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61(20): 2038–2045.
37. Chisholm JW, et al. Effect of ranolazine on A1C and glucose levels in hyperglycemic patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2010; 33(6): 1163–1168.
38. Marso SP, Poulter NR, Nissen SE, Nauck MA, Zinman B, Daniels GH, Pocock S, Steinberg WM, Bergenstal RM, Mann JF, Ravn LS, Frandsen KB, Moses AC, Buse JB. Design of the liraglutide effect and action in diabetes: evaluation of cardiovascular outcome results (LEADER) trial. *Am Heart J*. 2013; 166(5): 823–830.
39. Hampp C, Borders-Hemphill V, Moeny DG, Wysowski DK. Use of antidiabetic drugs in the U.S., 2003–2012. *Diabetes Care*. 2014; 37(5): 1367–1374.
40. Scott DA, Boye KS, Timlin L, Clark JF, Best JH. A network meta-analysis to compare glycaemic control in patients with type 2 diabetes treated with exenatide once weekly or liraglutide once daily in comparison with insulin glargine, exenatide twice daily or placebo. *Diabetes Obes Metab*. 2013; 15(3): 213–223.
41. Kvapil M. EMPA REG OUTCOM: důkaz, že populace pacientů s diabetem se mění *Remedia* 2016; 26(1): 67–72.
42. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01730534?term=dapagliflozin+AND+DECLARE&rank=1>.