

Inkretinová léčba a riziko akutní pankreatitidy

Ondřej Krystyník, Jaromíra Gajdová

2. interní klinika LF UP a FN Olomouc

Inkretinová léčba pomáhá k dosažení léčebných cílů u pacientů s diabetem mellitem 2. typu. Gliptiny a agonisté GLP-1 receptorů představují dva odlišné koncepty, jejichž účinek je založen na účinku inkretinových hormonů, především GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Obě lékové skupiny snižují hodnoty glykovaného hemoglobinu, lačné i postprandiální glykémie. Gliptiny mají neutrální vliv na tělesnou hmotnost, agonisté GLP-1 receptorů dokonce hmotnost snižují. Oběma skupinám je společné nízké riziko hypoglykemických epizod v průběhu léčby. V současné se diskutuje o možném riziku vzniku akutního nebo chronického zánětu slinivky břišní v průběhu inkretinové léčby. Předkládaný článek shrnuje základní publikované poznatky.

Klíčová slova: akutní pankreatitida, inkretinová léčba, GLP-1 analoga, gliptiny, DPP-4 inhibitory.

Incretin-based therapy and the risk of acute pancreatitis

Incretin-based therapy aids in achieving therapeutic goals in patients with type 2 diabetes mellitus. Gliptins and GLP-1 receptor agonists represent two different concepts whose effect is based on the effect of incretin hormones, particularly GLP-1 (glucagon-like peptide-1). Both drug groups reduce the levels of glycated haemoglobin and fasting as well as postprandial glycaemia. Gliptins have a neutral effect on body weight while GLP-1 receptor agonists even reduce it. Both groups share a low risk of hypoglycaemic episodes during the course of treatment. The potential risk of developing acute or chronic pancreatitis during incretin-based therapy is currently being discussed. The present paper summarizes the basic knowledge published so far.

Key words: acute pancreatitis, incretin-based therapy, GLP-1 analogs, DPP-4 inhibitors.

Klin Farmakol Farm 2012; 26 (1): 39–42

Úvod

Farmakoterapie představuje spolu s úpravou životního stylu základní stavební kámen léčebného přístupu k osobám s diabetem mellitem 2. typu. Dosažení efektivní a trvale uspokojivé metabolické kompenzace těchto osob však zůstává jedním z hlavních problémů a zároveň také cílů moderní diabetologie. Jednou z podstatných a prozatím neodstranitelných překážek na cestě k rovnovážnému metabolickému stavu je samotný progresivní charakter tohoto nevléčitelného onemocnění. Postupné snižování schopnosti B-buněk produkovat dostatečné množství inzulínu se současně probíhající inzulinovou rezistencí nutí lékaře k postupné intenzifikaci léčebného schématu. Léčba, při které se kombinuje působení několika účinných látek, bývá typická pro podstatnou část pacientů. S rostoucím počtem léčivých přípravků a jejich dávkou stoupá i riziko nežádoucích účinků. Prozatím nemáme k dispozici lék, který by dokázal komplexně postihnout základní patologické procesy, vedoucí ke vzniku, manifestaci a progresi diabetu 2. typu. Od roku 2006 máme možnost využít v léčbě diabetu nových léčiv, která využívají účinků inkretinových hormonů.

Inkretiny a léčba založená na jejich účinku

Jako inkretinové hormony, mezi něž v současné době řadíme GLP-1 (glucagon-like pep-

tide 1) a GIP (gastric inhibitory polypeptide), jsou označovány biochemické látky polypeptidické povahy. Tyto látky jsou u zdravých osob produkovány specifickými enteroendokrinními buňkami tenkého střeva v odpovědi na procesy spojené s příjmem a zpracováním potravy (1). Po svém uvolnění do krevního oběhu spouští přes aktivaci příslušných receptorů kaskádu dějů, které ve svém důsledku vedou ke zvýšení produkce inzulínu B-buňkami pankreatu a zároveň tlumí produkci glukagonu v jeho A-buňkách. Snižují motilitu zažívacího traktu a ovlivněním specifických center mozku navozují pocit sytosti. Komplexnost tohoto působení vede k udržení fyziologické hladiny glykémie především v období příjmu potravy. Působení inkretinových hormonů je zodpovědné až za 70% produkce inzulínu v prandiálním období (1, 2). Při podání glukózy mimo zažívací trakt, tedy přímo do krevního oběhu, je sekrece inzulínu významně nižší. Augmentační vliv inkretinů na sekreci inzulínu je označován jako inkretinový efekt, který byl poprvé popsán již v 60. letech minulého století. U osob s diabetem mellitem 2. typu je tento efekt na sekreci inzulínu podstatně snížen (2, 3). Tento objev se proto stal základem vývoje nových léčivých přípravků, které dysfunkci inkretinového systému u osob s diabetem částečně upravují. Oba inkretinové hormony, tedy GLP-1 i GIP, jsou v krevním oběhu během několika málo minut odbourávány enzymem dipeptidyl pep-

tidázou 4 (DPP 4). V klinické praxi využíváme dvě skupiny léčiv, které mají schopnost ovlivnit různým mechanismem inkretinový systém (4).

První skupinou jsou tzv. gliptiny. Jejich mechanismus účinku spočívá v inhibici enzymu dipeptidyl peptidázy 4. Gliptiny touto inhibicí prodlužují biologický poločas tělu vlastních inkretinových hormonů, především GLP-1. První z gliptinů, který byl uveden do klinické praxe, byl sitagliptin. V dnešní době máme v klinické praxi k dispozici další dva gliptiny, vildagliptin a saxagliptin.

Druhou skupinou léčiv, která využívá fyziologických účinků inkretinových hormonů je skupina GLP-1 agonistů. Tyto látky přímo aktivují receptory pro GLP-1. Tímto způsobem spouští stejnou kaskádu dějů jako tělu vlastní hormon, na rozdíl od něho však nepodléhají enzymatické aktivitě dipeptidyl peptidázy 4 (4). Prvním zástupcem této skupiny, uvedeným do klinické praxe, byl exenatid. Bývá označován jako inkretinové mimetikum. Je odvozen z exendinu-4, látky izolované ze slin ještě ra korovce jedovatého. Exenatid je z 53% identický s molekulou lidského GLP-1. Druhým lékem této skupiny, který je v současné době registrován i v České republice, je liraglutid. Jedná se o analog lidského GLP-1, se kterým se ve své primární struktuře v 97% shoduje. Liraglutid, stejně jako exenatid, vykazuje rezistenci k účinku dipeptidyl peptidázy 4.

Léčba založená na účinku inkretinových hormonů prokázala v četných studiích i klinické praxi příznivý efekt na metabolickou kompenzaci osob s diabetem mellitem 2. typu (6). Gliptiny i GLP-1 analogy signifikantně snižují hodnoty glykovaného hemoglobinu, lačné i postprandiální glykemie. Gliptiny mají neutrální vliv na tělesnou hmotnost, agonisté GLP-1 receptorů hmotnost dokonce snižují. Pro obě lékové skupiny je shodné nízké riziko vzniku hypoglykemie (5). Díky těmto vlastnostem v mnohém převyšují doposud užívanou léčbu a jeví se jako velmi perspektivní. V preklinických studiích vedla léčba založená na inkretinech dokonce k inhibici apoptózy a stimulaci diferenciaci B-buněk pankreatu. Pokud by byl tento jev potvrzen i v průběhu klinického užívání, byla by tato léčba vůbec první, která by mohla zastavit nepříznivé progresivní chování diabetu mellitu 2. typu.

Výskyt nežádoucích účinků je vyhodnocen z klinických studií i z běžné klinické praxe jako sporadický. Ve srovnání s placebem nebo aktivním komparátorem byla při léčbě gliptiny popsána pouze vyšší incidence infekcí močových a dýchacích cest (7). Při léčbě GLP-1 analogy byla popsána vyšší incidence nespecifických dyspeptických potíží, s dominující nauzeou, zvracením, pocity břišního dyskomfortu (6). Nesrovnatelně větší pozornost je však věnována některým vzácným, ale o to závažnějším komplikacím, které jsou dávány do souvislosti s probíhající inkretinovou léčbou. Jedná se o možné zvýšení výskytu nádorů štítné žlázy a pankreatu a především o riziko vzniku akutní pankreatitidy.

Akutní pankreatitida jako nežádoucí účinek farmakoterapie

Akutní pankreatitida představuje akutní zánětlivé poškození parenchymu slinivky břišní. I přes pokroky v intenzivní terapii zůstává nadále potenciálně život ohrožujícím stavem. Nejčastější příčinou vzniku tohoto onemocnění jsou v rozvinutých zemích především abúzus alkoholu a přítomnost cholelithiázy (8). Poměrně zřídka (asi v 1–5 % všech případů) se vyskytuje akutní pankreatitida jako nežádoucí účinek farmakoterapie.

Léky indukovaná akutní pankreatitida je vzácný nežádoucí účinek některých léčiv (výskyt menší než 1:10 000), který je obvykle považován za reakci idiosynkratického typu, tedy nepředvídatelnou a nezávislou na dávce. Může být způsobena celou řadou léků, nejčastěji bývá popisována po azathioprinu, mesalazinu, valproátu, cytarabinu, glukokortikoidech a několika dalších lécích (9). Vyšší výskyt polékové pankrea-

titidy je zaznamenáván u pacientů s Crohnovou nemocí a také při protinádorové chemoterapii (10). Ani u nejrizikovějších léků však počet dobře dokumentovaných případů nepřesahuje několik desítek. Tyto případy se vyskytují u pacientů mladšího věku než je průměr pro ostatní typy akutní pankreatitidy, u žen (což je pro nežádoucí účinky léků obvyklé) a mají obvykle lehký průběh, i když závislost závažnosti jednotlivých případů akutní pankreatitidy na etiologii nebyla nikdy prokázána.

Akutní pankreatitida a inkretinová léčba

Na možnou souvislost mezi léčbou inkretiny a zvýšeným rizikem akutní pankreatitidy poprvé poukázaly publikované popisy jednotlivých případů a nezávislá hlášení zaslaná do databáze nežádoucích účinků FDA (U. S. Food and Drugs Administration) (11, 12, 13, 14, 15). Exenatid, zástupce agonistů GLP-1 receptorů, byl uveden do klinické praxe v roce 2005 (v ČR od roku 2009). Od roku 2006 do srpna roku 2008 zaznamenala FDA celkem 36 případů akutní pankreatitidy, u kterých byla léčba exenatidem označena za možný vyvolávající faktor; 6 těchto případů představovalo těžkou hemoragicko-nekrotizující formu akutní pankreatitidy, ve 2 případech došlo k úmrtí. Kauzální závislost mezi léčbou exenatidem a vznikem akutní pankreatitidy v těchto případech nebylo možné prokázat. Ve více než 90 % případů se vyskytovaly další prokazatelné rizikové faktory pro vznik akutní pankreatitidy. FDA přesto vydává v říjnu 2007 a následně znovu v srpnu 2008 varování, v němž upozorňuje na možný nežádoucí efekt této léčby. Nabádá k pozornosti a ke zvýšenému dohledu nad pacienty, u kterých bylo započato s léčbou exenatidem. Dále doporučuje zvažovat léčbu exenatidem u pacientů s akutní pankreatitidou v anamnéze (13, 14). Obdobné varování je poté vydáno stejnou agenturou v září 2009 i pro sitagliptin (15). Důvodem je 88 případů akutní pankreatitidy u pacientů užívajících tento první registrovaný inhibitor dipeptidyl peptidázy 4. Recentně jsou také popisovány jednotlivé případy pankreatitidy s možným etiologickým podílem liraglutidu (16) a vildagliptinu (17).

Nejnovejší se informace o možném riziku vzniku akutní pankreatitidy objevila i v souhrnu údajů o přípravku Onglyza (saxagliptin). Důvodem pro tuto úpravu byla revize hlášení případů akutní pankreatitidy během postregistračního sledování osob užívajících saxagliptin a rovněž i vědomí o potenciálním riziku akutní pankreatitidy během léčby ostatními zástupci DPP-4 inhibitorů. Ve výše uvedených případech však nebyla vzhledem k čet-

ným limitacím souvislost s podáváním těchto léků jednoznačně prokázána.

V odborné literatuře se objevuje celá řada prací hodnotících míru rizika vzniku akutní pankreatitidy u osob s inkretinovou léčbou a hledajících možný kauzální vliv této léčby na indukci zánětu slinivky břišní. Bezpečnost léčby exenatidem, s ohledem na možnou akutní pankreatitidu, byla například hodnocena analýzou 25 719 osob. V kontrolní skupině bylo zahrnuto 234 536 osob užívajících jinou antidiabetickou léčbu. Z hodnocení byly vyloučeny osoby s onemocněním slinivky břišní v anamnéze. K analýze byla využita databáze komerčních zdravotních pojišťoven (Normative Health Information database, NHI) v USA. Závěry studie neprokazují zvýšení rizika osob užívajících exenatid oproti jiné antidiabetické léčbě (18). Podobně i rozsáhlá metaanalýza 19 klinických studií neprokazuje zvýšení rizika akutní pankreatitidy při léčbě sitagliptinem u osob s diabetem mellitem 2. typu (19).

V rozporu s výše uvedenými závěry je recentně publikovaná studie, která pro analýzu použila databázi FDA pro spontánní hlášení nežádoucích účinků (AERS, Adverse Event Reporting System) (20). Práce dokumentuje více než šestinásobně vyšší frekvenci hlášení epizod akutní pankreatitidy u osob užívajících sitagliptin (OR 6,74; 95 % CI 4,61–10,0). Téměř jedenáctinásobně vyšší frekvence hlášených epizod je pak popisována u osob, které užívají exenatid (OR 11,8; 95 % CI 8,5–16,6). Do kontrolní skupiny byl vybrán rosiglitazon, nateglinid, repaglinid a glipizid. Sledováno bylo období 2004–2009. V tomto období bylo nalezeno 970 hlášení akutní pankreatitidy pro exenatid a 131 hlášení pro sitagliptin. Zveřejněné výsledky i samotná metodologie práce se staly terčem kritiky (21, 22, 23). Především je vytykáno použití databáze AERS jako zdroje pro hodnocení míry rizika nežádoucího účinku. Argumenty představují především nedostatečně kontrolovaný proces zadávaných informací, který vyúsťuje v nedostatečnost či nekompletnost informací, a dále větší tendence k hlášení nežádoucích efektů "nových" léků (22, 23).

V reakci na uvedenou studii byla rovněž provedena další retrospektivní analýza, vycházející ze stejné databáze nežádoucích účinků. Bylo hodnoceno shodné období, tedy 2004–2009 (24). K analýze však byla vybrána všechna dostupná antidiabetika zahrnující perorální přípravky i inzulin. Porovnávány byly případy pankreatitidy (včetně chronické a relabující) oproti všem ostatním hlášeným nežádoucím účinkům vztahujícím se pouze k léčbě anti-

diabetiky. Z celkového počtu 2 625 případů pankreatitidy připadalo 709 případů na GLP-1 analogy, 630 případů na biguanidy, 437 případů na deriváty sulfonylurey, 380 případů na inzuliny, 274 případů na thiazolidindiony, 129 případů na DPP-4 inhibitory, 46 případů na glinidy a 20 případů na zbývající antidiabetika. Signifikantní míra relativního rizika byla pozorována pouze u exenatidu (OR 1,76; 95 % CI 1,61–1,92) a u sitagliptinu (OR 1,86; 1,55–2,24). Studie, na rozdíl od předchozí, podle názoru autorů prokázala vliv výše zmíněných varování, vydaných FDA, na nárůst frekvence hlášení tohoto nežádoucího účinku jak u exenatidu, tak i sitagliptinu. Hlavní argument, který je používán při kritice varování před rizikem poškození pankreatu inkretinovou léčbou, je všeobecně vyšší riziko výskytu akutní pankreatitidy u diabetiků. Za hlavní příčinu zvýšeného počtu hlášených případů akutní pankreatitidy je proto označováno samotné základní onemocnění.

Incidence akutní pankreatitidy u osob s diabetem mellitem 2. typu

Všeobecně uznávanými rizikovými faktory pro vznik akutní pankreatitidy v rozvinutých zemích jsou především excesivní abúzus alkoholu a dále přítomnost lithiázy ve žlučníku, vývodných žlučových a pankreatických cestách. Mimo tyto dvě nejčastější příčiny patří dále k rizikovým faktorům obezita, vysoká sérová koncentrace triglyceridů a vápníku, traumatické poškození dutiny břišní, nitrobrříšní operace a, jak již bylo uvedeno výše, také vliv léčiv (25). Samotná anamnéza prodělané akutní pankreatitidy se stává potenciálním rizikem recidivy u 4–14 % pacientů (26). U osob s diabetem 2. typu dochází velmi často ke kumulaci rizikových faktorů. Jsou jimi především cholelithiáza, obezita, hypertriglyceridemie a současně kombinovaná farmakoterapie. Všeobecně se tedy předpokládá vyšší riziko vzniku akutní pankreatitidy právě v populaci osob s diabetem 2. typu oproti běžné populaci.

Tento předpoklad byl mimo jiné v roce 2009 potvrzen retrospektivní analýzou dat z rozsáhlé zdravotní databáze v USA (27). K podrobnému hodnocení bylo po stratifikaci podle věku a pohlaví vybráno celkem 671 340 osob starších 18 let. Do studijní skupiny osob s diabetem mellitem 2. typu bylo z celkového počtu zařazeno 334 930 osob. Retrospektivně byla hodnocena incidence akutní pankreatitidy v letech 2000–2005. Osoby s diabetem mellitem 2. typu vykazovaly téměř trojnásobně vyšší riziko vzniku akutní pankreatitidy než kontrolní populace (2,83; 95 % CI 2,61–3,06). Incidence akutní pankre-

atitidy byla ve skupině diabetiků 422 případů na 100 000 osob a rok, zatímco ve skupině osob bez diabetu to bylo pouze 149 případů na 100 000 osob a rok.

Další analýzou bylo zjištěno nejvyšší relativní riziko vzniku akutní pankreatitidy u podskupiny osob s diabetem 2. typu ve věku mezi 18–30 lety. Ve srovnání se stejnou věkovou kategorií osob bez diabetu bylo u těchto mladých diabetiků riziko pankreatitidy téměř osminásobné (7,75; 95 % CI 3,89–15,43). Naopak s rostoucím věkem se relativní riziko ve skupině diabetiků snižovalo. Ve věku nad 65 let bylo riziko u diabetiků asi dvojnásobné (1,64; 95 % CI 1,36–1,98). Současně nebyl nalezen signifikantní rozdíl mezi výskytem akutní pankreatitidy mezi muži a ženami v obou sledovaných skupinách. Kromě výskytu akutní pankreatitidy byla rovněž hodnocena incidence onemocnění žlučníku a žlučových cest. Mezi sledované diagnózy byly zařazeny cholelithiáza, akutní cholecystitida a cholecystektomie. I pro tato onemocnění bylo nalezeno ve skupině osob s diabetem mellitem 2. typu téměř dvojnásobné riziko (1,91; 95 % CI 1,85–1,99). Podobně jako u akutní pankreatitidy byly nejrizikovější skupinou osoby s diabetem ve věku 18–30 let (3,77; 95 % CI 2,92–4,87). Téměř 50 % diagnóz představovala cholelithiáza. Její incidence ve skupině diabetiků byla 1 229 případů na 100 000 osob a rok ve srovnání s 647 případy na 100 000 osob a rok ve skupině nediabetiků. Uvedené závěry je však třeba hodnotit s ohledem na limity této studie. Z hodnocení byli vyřazeni pacienti s akutní pankreatitidou v anamnéze. Zdrojová databáze neumožňuje podrobnější zhodnocení všech rizik akutní pankreatitidy (včetně abúzu alkoholu, obezity, váhového úbytku a současné medikace). Retrospektivní analýzou byla hodnocena pouze populace USA. Další podstatnou limitací je stratifikace osob do sledovaných skupin podle univerzálních diagnostických kódů. Tento způsob nevylučuje systémovou chybu, která vzniká v důsledku nesprávného zařazení pacienta do zdrojové databáze pod chybným diagnostickým kódem.

Další práce potvrzující vyšší riziko akutní pankreatitidy u pacientů s diabetem mellitem 2. typu byla publikována britskými autory v roce 2010. Podkladem analýzy se stala data z britské databáze (GPRD, General Practice Research Database) z let 2003–2007 (28). Zařazeno bylo celkem 149 204 pacientů s diabetem mellitem 2. typu. Po stratifikaci podle věku, pohlaví a přítomnosti rizikových faktorů (abúzus alkoholu, kouření, obezita) byla vytvořena kontrolní skupina z osob bez diagnózy diabetes mellitus. Do

analýzy nebyli zahrnuti pacienti s diabetem mellitem 1. typu, gestačním diabetem a také pacienti s diagnózou chronické pankreatitidy. Na rozdíl od výše uvedené studie však byli do analýzy zařazeni také pacienti s anamnézou předchozí epizody akutní pankreatitidy. Incidence pankreatitidy u osob s diabetem mellitem byla v této studii 65,9 případů na 100 000 osob a rok ve srovnání s 22,0 případy na 100 000 osob a rok ve skupině osob bez diabetu. To představuje opět téměř trojnásobné riziko pro pacienty s diabetem (2,89; 95 % CI 2,56–3,27). Po korekci dle věku a pohlaví bylo popsáno riziko asi dvojnásobné (2,07; 95 % CI 1,82 – 2,34), po další úpravě s ohledem na přítomnost rizikových faktorů (věk, obezita, abúzus alkoholu, kouření, onemocnění žlučníku, BMI) zůstává riziko asi 1,5 násobné (1,49; 95 % CI 1,31–1,70). Předchozí epizoda akutní pankreatitidy znamenala pro pacienty s diabetem mellitem významný rizikový faktor pro rozvoj recidivy ve sledovaném období (HR 81,08 %; 95 % CI 71,04–92,55). Obecně představovala předchozí epizoda akutní pankreatitidy nejsilnější prediktor vzniku akutní pankreatitidy ve sledovaném období (HR 53,15; CI 45,87–61,58). Signifikantně vyšší výskyt abúzu alkoholu a onemocnění žlučníku vykazovaly osoby s diabetem mellitem 2. typu a akutní pankreatitidou. Při srovnání získaných dat z obou sledovaných skupin nebyl nalezen významnější rozdíl ve výskytu obezity, poměr zastoupení mužů i žen v obou skupinách byl srovnatelný. Hlavním limitem studie je opět zdrojová databáze. Výběr pacientů je realizován pomocí diagnostických kódů. Ke komplexnímu posouzení známých rizikových faktorů schází v analýze hodnocení hypertriglyceridemie. Nejsou rovněž dostupné informace o konkomitantní farmakoterapii.

Vyšší incidence blíže neurčené pankreatitidy byla popsána i ve skupině osob s diabetem mellitem 2. typu, která sloužila jako kontrolní při klinickém testování fenofibrátu. V průběhu pětiletého sledování byla pankreatitida popsána u 23 ze 4 900 pacientů s kumulativním rizikem 0,5 % (29).

I když je tedy zřejmé, že u diabetiků se rizikové faktory vyskytují častěji než u zdravé populace, skutečně validních důkazů o vyšší incidenci akutní pankreatitidy u této specifické skupiny nemocných není příliš mnoho. I v této problematice je značně široké pole pro další výzkum.

Závěr

Na základě výše uvedených skutečností není zatím možné učinit definitivní závěry, je však zřejmé, že:

- Zavedení inkretinových agonistů do klinické praxe vedlo k překvapivě vysokému počtu hlášení o možné souvislosti jejich podávání s výskytem akutní pankreatitidy;
- lékové regulační agentury vyhodnotily toto podezření jako opodstatněné a vydaly varování o riziku léky indukované akutní pankreatitidy u pacientů užívajících tyto léky;
- pokusy o přesnější kvantifikaci tohoto rizika zatím nepřinesly jednoznačný závěr, jako hlavní problém se jeví nedostatečný průkaz polékové etiologie u zaznamenaných případů akutní pankreatitidy a nedostatečně přesně kvantifikované riziko výskytu akutní pankreatitidy u diabetiků.

Potenciální riziko indukce akutního či chronického zánětu slinivky břišní léky zasahujícími do funkce inkretinového systému nebylo doposud spolehlivě potvrzeno ani vyvráceno. K ověření jejich bezpečnosti budou nutné další dlouhodobé prospektivní randomizované studie. Při zahájení a v průběhu inkretinové léčby osob s diabetem mellitem 2. typu je však nutné na toto riziko myslet, zejména pokud se u pacienta vyskytnou bolesti břicha, případně jiné gastrointestinální potíže.

Je třeba zdůraznit, že poléková akutní pankreatitida je ze své podstaty vzácným nežádoucím účinkem, takže pokud je u diabetu mellitu 2. typu skutečně signifikantně zvýšené riziko akutní pankreatitidy, zaznamenané případy léky indukovaného poškození nemohou významně ovlivnit celkovou incidenci tohoto onemocnění, a to ani tehdy, jestliže je vyvolávající lék použit u skutečně velkého počtu pacientů. Negativní výsledek velkých retrospektivních analýz tedy nemusí znamenat, že podezřelé léčivo takové riziko nevykazuje. Jednoznačnou odpověď mohou dát pouze prospektivní studie zaměřené přímo na tento nežádoucí účinek.

Léčba založená na účinku inkretinových hormonů představuje v současné klinické praxi nový, potenciální směr léčby pacientů s diabetem mellitem 2. typu. Svými účinky na hodnoty

glykovaného hemoglobinu, lačné a postprandiální glykemie se minimálně vyrovná doposud užívané perorální antidiabetické léčbě. Převyšuje ji však nízkou incidencí hypoglykemie a příznivým efektem na tělesnou hmotnost. Benefity, které inkretinová léčba přináší, v současné době převyšují její možná klinická rizika.

Literatura

- Holst JJ, Gromada J. Role of incretin hormones in the regulation of insulin secretion in diabetic and nondiabetic humans. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2004; 287: E199–E206.
- Drucker DJ. The biology of incretin hormones. *Cell Metab* 2006; 3: 153–165.
- Nauck M, Stöckmann F, Ebert R, Creutzfeldt W. Reduced incretin effect in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 1986; 29 (1): 46–52.
- Knop FK, Vilsboll T, Holst J. Incretin-Based Therapy of Type 2 Diabetes Mellitus. *Current Protein and Peptide Science* 2009; 10 (1): 46–55.
- Drucker DJ, Sherman SI, Gorelick FS, Bergenstal RM, Sherwin RS, Buse JB. Incretin-based therapies for the treatment of type 2 diabetes: evaluation of the risk and benefits. *Diabetes Care* 2010; 33: 428–433.
- Buse JB, Rosenstock J, Sesti G, et al. LEAD-6 Study Group. Liraglutide once a day versus exenatide twice a day for type 2 diabetes: a 26-week randomised, parallel-group, multinational, open-label trial (LEAD-6). *Lancet* 2009; 374: 39–47.
- Karaski A, Aschner P, Katzeff H, et al. Sitagliptin, a DPP-4 inhibitor for the treatment of patients with type 2 diabetes: a review of recent clinical trials. *Curr Med Res Opin* 2008; 24: 489–496.
- Sekimoto M, Takada T, Kawarada Y, et al. JPN Guidelines for the management of acute pancreatitis: epidemiology, etiology, natural history, and outcome predictors in acute pancreatitis. *J Hepatobiliary Pancreat Surg* 2006; 13: 10–24.
- Trivedi CD, Pitchumoni CS. Drug-induced pancreatitis: an update. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39 (8): 709–716.
- Vinklerová I, Urbánek K. Polékové akutní pankreatitidy u idiopatických střevních zánětů. *Klin Farmakol Farm* 2008; 22 (3): 110–112.
- Denker PS, Dimarco PE. Exenatide (exendin-4)-induced pancreatitis: a case report. *Diabetes Care* 2006; 29: 471.
- Ahmad SR, Swann J. Exenatide and rare adverse events. *N Engl J Med* 2008; 358: 1970–1971.
- US Food and Drug Administration (2007) Information for healthcare professionals: exenatide (marketed as Byetta) -10/2007. Dostupné na: <http://www.fda.gov/>.
- US Food and Drug Administration (2008) Information for healthcare professionals: exenatide (marketed as Byetta) -8/2008 Update. Dostupné na: <http://www.fda.gov/>.
- US Food and Drug Administration (2009) Information for healthcare professionals—acute pancreatitis and sitagliptin (marketed as Januvia and Janumet). Dostupné na: <http://www.fda.gov/>.

- Lee PH, Stockton MD, Franks AS. Acute pancreatitis associated with liraglutide. *Ann Pharmacother* 2011; 45 (4): e22.
- Girgis CM, Champion BL. Vildagliptin-induced acute pancreatitis. *Endocr Pract*. 2011; 17 (3): e48–50.
- Dore DD, Bloomgren GL, Wenten M, Hoffman C, Clifford CR, Quinn SG, Braun DK, Noel RA, Seeger JD. A cohort study of acute pancreatitis in relation to exenatide use. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13: 559–566.
- Engel SS, Williams-Herman DE, Golm GT, et al. Sitagliptin: review of preclinical and clinical data regarding incidence of pancreatitis. *Int J Clin Pract* 2010; 64: 984–990.
- Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B, Elashoff R, Butler P. Pancreatitis, pancreatic and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141: 150–156.
- European Association for the Study of Diabetes. EASD commentary on the publication by Elashoff, et al, published online in *Gastroenterology*, February 2011. Increased incidence of pancreatitis and cancer among patients given glucagon like peptide-1-based therapy. 2011. Dostupné na: www.easd.org/.
- Hawkes N (2011) Journal withdraws article after complaints from drug manufacturers. *BMJ* 342: d2335.
- BMJ News (2011) Replies to “Journal withdraws article after complaints from drug manufacturers”. http://www.bmj.com/content/342/bmj.d2335.full/reply#bmj_el_256671.
- Raschi E, Piccini C, Poluzzi E, Marchesini G, De Ponti F. The association of pancreatitis with antidiabetic drug use: gaining insight through the FDA pharmacovigilance database. *Acta Diabetologica*; published online: 19 October 2011.
- Banks PA. Epidemiology, natural history and predictors of disease outcome in acute and chronic pancreatitis. *Gastrointest endosc* 2002; 56: S226–S230.
- Yadav D, Lowenfels AB. Trends in the epidemiology of the first attack of acute pancreatitis: a systematic review. *Pancreas* 2006; 33: 323–330.
- Noel RA, Braun DK, Patterson RE, Bloomgren GL. Increased risk of acute pancreatitis and biliary disease observed in patients with type 2 diabetes: a retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2009; 32: 834–838.
- Girman CJ, Kou TD, Cai B, Alexander CM, O'Neill EA, Williams-Herman DE, Katz L. Patients with type 2 diabetes mellitus have higher risk for acute pancreatitis compared with those without diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2010; 12: 766–771.
- Keech A, Simes RJ, Barter P, et al. Effect of long-term fenofibrate therapy on cardiovascular events in 9795 people with type 2 diabetes mellitus (the FIELD study): randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1849–1861.

Článek přijat redakcí: 28. 11. 2011

Článek přijat k publikaci: 6. 4. 2012

MUDr. Ondřej Krystyník

2. interní klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
ondrej.krystynik@fnol.cz