

LÉČBA PERORÁLNÍMI ANTIDIABETIKY

MUDr. Pavlína Piřhová

Interní klinika, UK 2. LF a FN Motol, Praha

Perorální antidiabetika jsou preparáty určené výhradně k léčbě diabetes mellitus 2. typu. V rámci léčby diabetes mellitus 2. typu se snažíme ovlivnit obě základní poruchy – inzulinorezistenci i poruchu inzulinové sekrece. Způsoby léčby, které ovlivňují především lačnou glykemii (jako metformin, thiazolidindiony) a způsoby ovlivňující především postprandiální glykemii (akarbóza, inzulinová sekretagoga, inkretin-mimetika), jsou nástroji k optimální kontrole glykemie. Inkretin-mimetika, zasahující na více hladinách regulace glukózy, jsou kvalitativně novou složkou v antidiabetické medikaci.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, perorální antidiabetika, sekretagoga inzulinu, biguanidy, thiazolidindiony, inkretin-mimetika.

TYPE 2 DIABETES MELLITUS TREATMENT – ORAL ANTIDIABETIC AGENTS

Oral antidiabetic agents are preparations used in type 2 diabetes mellitus treatment. There is important to manage both metabolic disorders in diabetic patients – impaired insulin sensitivity and dysfunction in insulin secretion as well. Basic tools in optimal metabolic control are preparations that influence mainly fasting glycemia (metformin, thiazolidindions) and mainly postprandial glycemia (acarbose, insulin secretagogues, incretin mimetics). Incretin mimetics work in more levels of glucose metabolism regulations and form a new quality in antidiabetic treatment.

Key words: type 2 diabetes mellitus, oral antidiabetic agents, insulin secretagogues, biguanids, thiazolidindions, incretin mimetics.

Interní Med. 2006; 4: 190–196

Patofyziologické poznámky

Rostoucí incidence a prevalence diabetes mellitus 2. typu budí obavu z rozvoje pandemie. Ve vyspělých zemích postihuje 4–7% populace. Vede k rozvoji cévních komplikací – mikrovaskulárních i makrovaskulárních a svým nositelům tím zhoršuje délku i kvalitu života. Zejména morbidita a mortalita na srdečně – cévní onemocnění, které jsou následkem diabetem akcelerované aterosklerózy, je alarmující. Léčba diabetes mellitus je proto komplexní a zahrnuje nejen léčbu hyperglykemie, ale také hypertenze, dyslipidemie, mikroalbuminurie a léčbu kyselinou acetylosalicylovou.

Potřeba léčit hyperglykemii představuje výzvu – vedle základních a nezbytných opatření, jako je edukace, dieta, fyzická aktivita a redukce váhy, je možné použít celou řadu nových i starších preparátů s nejrůznějšími vlastnostmi, které se v posledních letech objevují na trhu.

Diabetes mellitus 2. typu představuje velmi heterogenní skupinu onemocnění s různě vyjádřenou poruchou citlivosti na inzulin (inzulinorezistence) a poruchou sekrece inzulinu (inzulinodeficience). Zhoršení jedné poruchy vede ke zhoršení i druhé.

Diabetes mellitus je onemocnění chronické a progresivní ve smyslu postupného zhoršování metabolické kompenzace. Ještě před jeho manifestací je základní poruchou inzulinová rezistence, která je kompenzována zvyšující se sekrecí inzulinu. Dojde-li potom k poškození sekrece inzulinu, normální tolerance glukózy se poruší a postupem času přejde do diabetické poruchy. V následném průběhu choroby (pokud není ovlivněna léčebně) je úroveň inzulinorezistence stálá, zatímco sekrece inzulinu z β -buněk Langerhansových ostrůvků klesá a z to-

hoto důvodu stoupá hladina glykemie a zhoršuje se metabolická kompenzace (obrázek 1) (3).

Příčiny zhoršování funkce β -buněk jsou diskutovány. Je zvažován vliv hyperglykemie (tzv. glukototoxicita), vliv zvýšených koncentrací volných mastných kyselin s následnou akumulací tuku v β -buněkách (tzv. lipotoxicita), zvýšená apoptóza, akumulace amylinu či snížená hladina glukagon-like peptidu 1 (GLP-1) (9).

V rámci léčby diabetes mellitus 2. typu je tedy na místě snaha ovlivnit obě základní poruchy – inzulinorezistenci i poruchu inzulinové sekrece (obrázek 2).

Perorální antidiabetika mohou upravovat sekreci inzulinu (tj. množství uvolňovaného inzulinu i dynamiku sekrece), ale také ovlivňovat inzulinovou

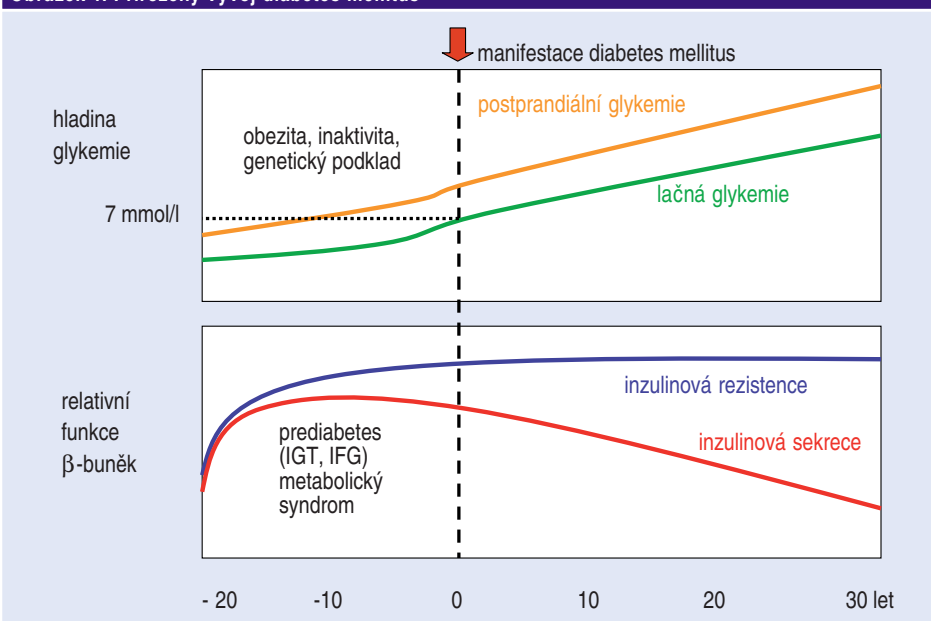
rezistenci – tj. snižovat hyperglykemii snížením játerní produkce glukózy a zvýšením utilizace glukózy v periferních tkáních. Doposud však žádný lék nedokáže diabetes vyléčit, neumí současně zcela normalizovat inzulinovou rezistenci ani inzulinovou sekreci, dokáže maximálně jen zpomalit přirozený vývoj nemoci (2).

Sulfonylureová sekretagoga inzulinu

Známe je a používáme od r. 1956, kdy byl uveden na trh tolbutamid.

Mechanismus účinku: blokují kaliový kanál na β -buněkách Langerhansových ostrůvků, takže dojde ke vstupu kalcia do buňky, což způsobí uvolnění již vyrobeného inzulinu do krevního oběhu, nedochá-

Obrázek 1. Přirozený vývoj diabetes mellitus



Tabulka 1. Přehled perorálních antidiabetik
Sekretagoga inzulínu (ovlivňují inzulínovou sekreci)

sulfonylureová sekretagoga	glibenclamid (Maninil, Glucobene)
	gliclazid (Diaprel, Diaprel MR)
	glipizid (Minidiab)
	gliquidon (Glurenorm)
	glimepirid (Amaryl)
nesulfonylureová sekretagoga	repaglinid (Novonorm)
	nateglinid (Starlix)

Léky ovlivňující inzulínovou rezistenci

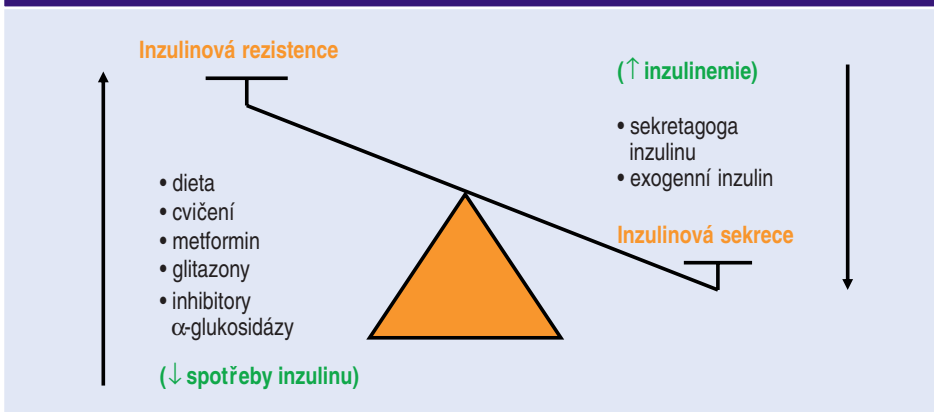
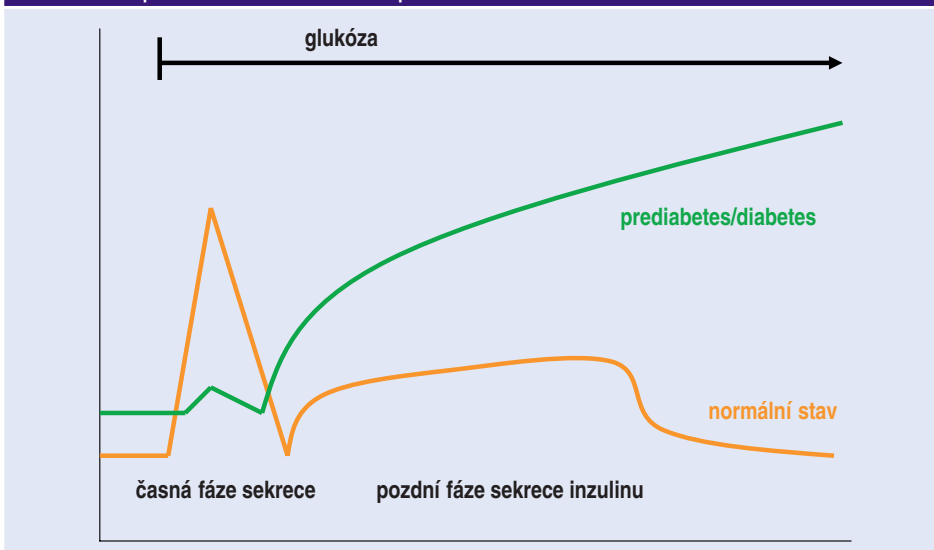
biguanidy	metformin (Glucophage, Siofor, Metfirex)
thiazolidindiony	rosiglitazon (Avandia) pioglitazon (Actos)
inhibitory α -glukosidázy	acarbose (Glucobay)

Kombinované přípravky

glibenclamid + metformin	glibomet, glucovance
rosiglitazon + metformin	avandamet

Antibezitika

s centrálním účinkem	sibutramin (Meridia)
inhibitory střevních lipáz	orlistat (Xenical)

Obrázek 2. Léčba diabetes mellitus

Obrázek 3. Odpověď inzulínu na sekreční podnět


zí tedy k tvorbě inzulínu de novo. Dalším efektem sulfonylureových preparátů je snížení hladiny glukagonu a jaterní glukoneogeneze, zvýšení hladiny somatostatinu a zvýšení vazby inzulínu na cílové receptory.

Klinicky: při léčbě sulfonylureovými sekretagogy můžeme očekávat průměrný pokles glykovaného hemoglobinu HbA1c o 1–2 %, pokles lačné glykémie průměrně o 2–3 mmol/l a pokles postprandiální glykémie o 3–5 mmol/l. Primárně nebude léčba sulfo-

nylureovými preparáty úspěšná u diabetes mellitus 1. typu, selže však také u velmi špatně kompenzovaného pacienta s diabetes mellitus 2. typu, protože při déletrvajících hyperglykemiích dochází k vyčerpání inzulínu ze sekrečních granulí. K sekundárnímu selhání léčby sulfonylureovými sekretagogy dochází při prohlubující se inzulínodeficienci.

Indikace: diabetes mellitus 2. typu s převažující poruchou sekrece inzulínu (tj. spíše štíhlejší jedinci s normální hladinou C peptidu nalačno a nedostačnou stimulací sekrece po jídle).

Nežádoucím účinkem léčby sulfonylureovými preparáty je vzestup hmotnosti, hypoglykémie a možnost vazby na receptory v myokardu či cévních stěnách s případným kardiodepresivním účinkem.

Kontraindikace: alergie na sulfonylureové preparáty, těhotenství, diabetes mellitus 1. typu, ketoacidóza, ledvinové nebo jaterní selhání, akutní situace (např. infarkt myokardu, sepse, operace atd.).

Přípravky: 5 základních molekul, lišících se délkou účinku, rychlostí nástupu a silou hypoglykemizujícího účinku a způsobem vylučování.

- glibenclamid (Maninil, Glucobene) = nejdéle používaný a také nejvíce hypoglykemizující derivát sulfonylurey. Má také nejdelší poločas vylučování, což může vést k protrahované a těžké hypoglykémii. Dávkování 2–3 × 5 mg klasické či 2–3 × 3,5 mg mikronizované formy.
- glipizid (Minidiab) = střednědobý derivát s rychlejším účinkem nástupu – více tedy ovlivňuje postprandiální glykémii. Denní dávkování 5–10 mg.
- gliclazid (Diaprel, Diaprel MR) = střednědobý derivát sulfonylurey, dobře snášený, má menší riziko hypoglykémie a má i mírný antiagregační účinek. Dávkování 30–60 mg mikronizované formy 1x denně.
- gliquidon (Glurenorm) = sulfonylureový preparát vylučovaný převážně žlučí, takže ho lze podat i nemocným s renální insuficiencí. Dávkování 30–90 mg/den.
- glimepirid (Amaryl, Oltar) = váže se na jinou část kaliového kanálu β -buňky, takže má hypoglykemizující účinek srovnatelný s glibenclamidem, ale nižším rizikem hypoglykémie, nižším nárůstem hmotnosti a mírnou antiagregační účinností. Do jisté míry zlepšuje i inzulínovou senzitivitu. Podává se 1x denně 1–6 mg (1).

Nesulfonylureová sekretagoga inzulínu (= tzv. rychlá sekretagoga, glinidy, „prandiální regulátory“)

Fyziologická odpověď inzulínu na sekreční podnět je dvoufázová – časná fáze inzulínové sekrece začíná během 2 minut po požití potravy a pokračuje zhruba dalších 10–15 minut. Následuje ji

pozdní fáze sekrece inzulínu, která přetrvává, dokud není nastolena normoglykemie. U diabetes mellitus 2. typu je výrazně utlumena časná fáze a pozdní fáze je typicky hyperinzulinemická (obrázek 3). Dysfunkce první fáze inzulínové sekrece má významný klinický dopad, protože chybí rychlý nástup účinku inzulínu v periférii a dochází k velkým výkyvům glykemií po jídle. Přitom postprandiální hyperglykemie je v současnosti považována za nezávislý rizikový faktor rozvoje makrovaskulárních komplikací.

Mechanismus účinku: rychle se vstřebávají z gastrointestinálního traktu, váží se na ATP-dependentní kaliové kanály v membráně β -buněk pankreatu (na odlišná místa než sulfonyleurea), účinek

však rovněž vede k depolarizaci membrány, vstupu kalcia do nitra buňky a následnému uvolnění inzulínu z β -buňky do krevního oběhu (obrázek 4). Mají velmi krátký poločas účinku (kolem 30 minut), stejně tak je i velmi krátká doba vazby na receptor, takže částečně simulují časnou fázi odpovědi inzulínu na sekreční podnět.

Klinicky: glinidy snižují významně především postprandiální glykemií; snížení exkurzí glykemie vede i ke zlepšení metabolické kompenzace vyjádřené jako pokles hodnoty glykovaného hemoglobinu HbA1c průměrně o 1–1,6 %. Také u těchto léků existuje riziko hypoglykemie, výhodou však je možnost vynechání dávky léku při vynechání hlavního jídla. Předností je tedy flexibilita denního režimu a men-

ší riziko nárůstu hmotnosti než u sulfonyleureových sekretagogů.

Primárně nebude léčba glinidy úspěšná u pacientů s malou sekreční rezervou β -buněk pankreatu.

Kontraindikace: alergie na nesulfonyleureová sekretagoga, diabetes mellitus 1. typu, těhotenství a kojení, závažné postižení jaterních funkcí, akutní situace.

Přípravky: repaglinid (Novonorm) = dávkování 0,5–4 mg před hlavním jídlem.

Biguanidy

Biguanidy patří mezi léčiva ovlivňující inzulinovou rezistenci. Počátky léčby biguanidy sahají až do roku 1957, kdy byl v Evropě uveden metformin a phenformin. Phenformin byl v roce 1976 stažen z trhu pro vysokou incidenci laktátové acidózy. Jediným zástupcem skupiny biguanidů je tedy metformin, který je dnes vnímán jako ideální lék pro obézní pacienty s diabetes mellitus 2. typu.

Mechanismus účinku: je komplexní a ne zcela úplně objasněn (obrázek 5). Metformin zvyšuje citlivost tkání na inzulín – v hepatocytech je potlačena glukoneogeneze, ve svalových a tukových buňkách je zlepšována utilizace glukózy ovlivněním glukózových transportérů, především GLUT 1. Na snížení hladiny glykemie se podílí i zpomalení vyprazdňování žaludku a snížení vstřebávání glukózy ze střeva. Zlepšením citlivosti na inzulín se snižuje i hyperinzulinemie. Metformin též zlepšuje lipidový profil a trombolytickou aktivitu, zlepšuje hemorheologické vlastnosti krve, snižuje cévní permeabilitu a má i antioxidační vlastnosti.

Klinicky: snižuje především lačnou glykemií, v průměru o 2,5–3,5 mmol/l, lze očekávat pokles glykovaného hemoglobinu HbA1c průměrně o 1–2 %. Na rozdíl od sekretagog inzulínu při užívání metforminu nedochází k nárůstu tělesné hmotnosti.

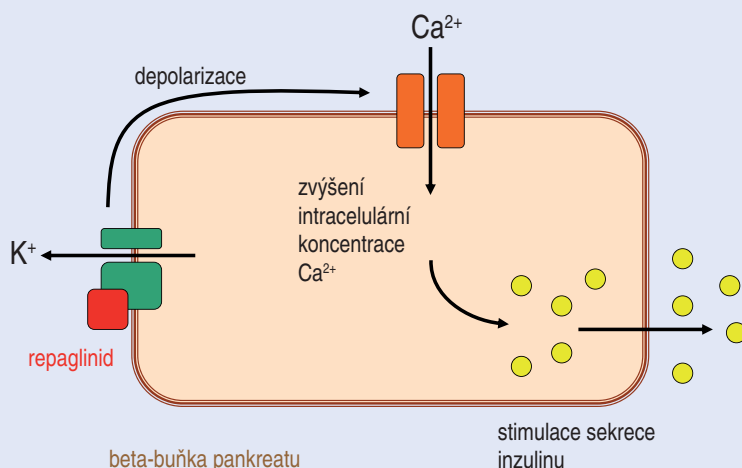
Indikace: diabetes mellitus 2. typu s vyjádřenou inzulinorezistencí a hyperinzulinemií, je lékem první volby u obézních diabetiků.

Nežádoucí účinky: dyspeptické obtíže, zejména nadýmání a průjem, jejichž výskyt lze eliminovat postupným zvyšováním dávky. Nejzávažnějším nežádoucím účinkem užívání metforminu je riziko vzniku laktátové acidózy, tedy závažné komplikace s vysokou mortalitou; tomuto riziku je však možné předcházet důsledným dodržováním kontraindikací.

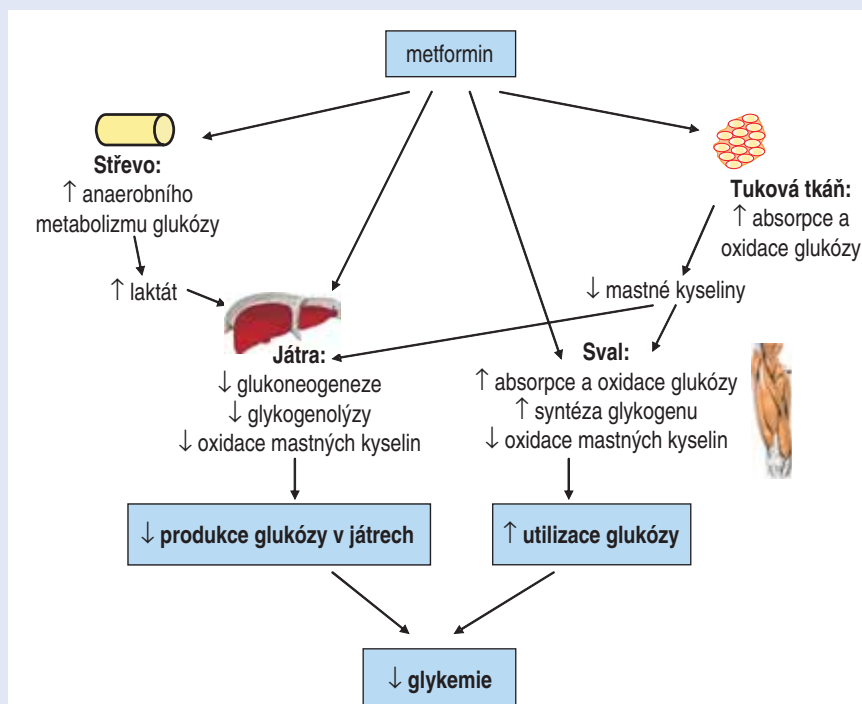
Kontraindikace: stavy s tkáňovou hypoxií, která vede ke zvýšené produkci laktátu, tj. např. srdeční a respirační nedostatečnost, porucha funkce jater a ledvin, alkoholismus, akutní situace.

Přípravky: metformin (Glucophage, Metformin, Siofor) – dávkování 500–3000 mg/den, s rostoucí dávkou roste i účinnost.

Obrázek 4. Mechanismus účinku nesulfonyleureových sekretagog inzulínu



Obrázek 5. Mechanismus účinku metforminu



Thiazolidindiony (glitazony, „inzulinové senzitizerý“)

Thiazolidindiony jsou novou a velice nadějnou skupinou léčiv zvyšujících inzulinovou senzitivitu. První používaný zástupce této skupiny – troglitazon – byl vyřazen pro výskyt jaterních selhání. V současné době máme k dispozici nové molekuly, u kterých je riziko hepatotoxicity minimalizováno.

Mechanismus účinku: jsou účinné zejména ve svalové a tukové tkáni, kde zvyšují utilizaci glukózy. Váží se především v adipocytech na jaderné receptory PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor typ γ), kde stimulací transkripčních faktorů (tj. ovlivněním postreceptorové cesty) zvyšují citlivost periferních tkání, především buněk svalů a tukové tkáně k inzulinu, inhibují lipolýzu, v hepatocytech redukuje glukoneogenezi a mají i efekt antioxidantní.

Klinicky: snižují glykemii a hladinu glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}, snižují inzulinemii, zlepšují lipidové spektrum a parametry koagulace; zvýšením citlivosti k inzulinu snižují i hodnoty systolického a diastolického tlaku, mají pozitivně inotropní účinek, zlepšují periferní cévní rezistenci, potencují koronární vazodilataci. Podání glitazonů je následováno významným poklesem plazmatických koncentrací volných mastných kyselin (jako důsledek zlepšení inzulinové senzitivity, neboť právě neschopnost inzulinu tlumit lipolýzu v tukové tkáni zvyšuje hladinu volných mastných kyselin), což vede ke snížení jejich lipotoxického působení na β -buňky, a tedy ke zlepšení inzulinové sekrece.

Jejich účinek se rozvíjí poměrně dlouho, je ho možné očekávat do 4–6 týdnů po zahájení léčby.

Indikace: diabetes mellitus 2. typu s vyjádřenou inzulinorezistencí a hyperinzulinemií, v kombinaci léčbě s metforminem nebo inzulinovými sekretagogy, v monoterapii u diabetiků, kteří nesnáší léčbu metforminem.

Nežádoucí účinky: za nevýhodu je možné považovat riziko retence tekutin se vznikem otoků a hemodiluce s poklesem hematokritu a možné hepatotoxické účinky.

Kontraindikace: stavy se sklonem k retenci tekutin, které může léčba glitazony podpořit, tj. např. chronické srdeční selhání (NYHA III–IV), opatrná titrace dávky se sledováním možných projevů retence tekutin je na místě i u pacientů ve třídě NYHA I–II a i u nemocných bez klinických známek srdečního selhávání, ale s echokardiograficky prokázanou dysfunkcí levé komory srdeční. Další kontraindikací je závažná porucha funkce jater (6).

Přípravky: rosiglitazon (Avandia) – dávkování 4–8 mg/den.

8. Inhibitory α -glukosidázy

Léčiva ovlivňující vstřebávání sacharidů v tenkém střevě jsou, bohužel, jen minimálně používanou skupinou perorálních antidiabetik.

Mechanismus účinku: navázáním na střevní enzymy (α -glukosidázy, štěpící disacharidy a oligosacharidy) blokují jejich účinek a tím zpomalují rychlost vstřebávání sacharidů po jídle.

Klinicky: snížením rychlosti vstřebávání sacharidů ze střeva je ovlivněna především postprandiální glykemie; lze očekávat snížení postprandiální glykemie zhruba o 2–3 mmol/l, u hodnot glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} lze tedy očekávat snížení kolem 0,5–1,5 %.

Nežádoucí účinky: jedná se o léčivo nevstřebávané se ze zažívacího traktu, nemá systémové nežádoucí účinky. Zato významným a pro pacienty velmi často limitujícím „lokálním“ nežádoucím účinkem jsou střevní obtíže – nadýmání, flatulence, průjemy, které souvisí s kvasnými změnami nevstřebaných sacharidů v tlustém střevě, zejména při nedodržení diety. Obtíže vymizí při dodržování diety, případně je možné tedy použít i jako „výchovní“.

Kontraindikace: onemocnění zažívacího traktu.

Přípravky: acarbose (Glucobay) – dávkování 50–100 mg 3x denně preprandiálně.

Antibezitika

Také antibezitika mohou významně přispět ke zlepšení kompenzace diabetu a mají velký význam v prevenci vzniku diabetické poruchy u obézních pacientů. Ačkoliv nejsou typicky řazena mezi perorální antidiabetika, tím, že jejich užívání vede ke snížení hmotnosti, dojde také ke snížení inzulinové rezistence a zlepšení hladiny glykemie u diabetických pacientů.

Inkretin – mimetika a inhibitory dipeptidyl peptidázy IV

Inkretinové hormony a peptidy uvolňované z gastrointestinálního traktu pomáhají dosažení glukózové homeostázy. Hlavními inkretinovými hormony jsou glukagon-like peptid 1 (GLP-1), secernovaný L-buňkami sliznice tenkého střeva po stimulaci glukózou a tuky, a glukózo-dependentní inzulinotropní polypeptid (GIP). GLP-1 zvyšuje sekreci inzulinu jako odpověď po příjmu potravy, inhibuje sekreci glukagonu z α -buněk pankreatických ostrůvků, zpomaluje vyprazdňování žaludku, urychluje pocit sytosti, stimuluje také replikaci a neogenezu β -buněk pankreatických ostrůvků. Vede tím k výraznému snížení výkyvů glykemie po jídle. Léčebné použití nativního GLP-1 je limitováno, protože v cirkulaci rychle (má biologický poločas asi 1,5 minuty) podléhá degradaci enzymem dipeptidyl peptidázou IV (DPP-IV). Proto byla vyvinuta řada peptidových analog, které rovněž aktivují GLP-1 receptor a nejsou štěpeny tímto enzymem. Nejdůležitějším z nich je exenatide (preparát Byetta),

který je od dubna 2005 schválen v USA ke klinickému použití pro léčbu diabetes mellitus 2. typu v kombinaci s metforminem a/nebo sulfonylureovými preparáty. Vede k výraznému oploštění postprandiální glykemie, vedlejším účinkem je i progresivní snižování tělesné hmotnosti (zřejmě na podkladě urychlení pocitu sytosti). Podává se 2x denně injekčně.

Jsou vyvíjeny i perorální preparáty – inhibitory DPP-IV, které zlepšují využití nativního GLP-1 (5).

Duální aktivátory receptoru PPAR α/γ

Zcela nově vyvíjenou skupinou léků jsou duální aktivátory jaderných receptorů PPAR α a γ . Jedná se o nukleární receptory, které hrají úlohu v uhlovodanovém a lipidovém metabolismu. Aktivace PPAR γ , který je exprimován především v tukové tkáni, vede ke zvýšení inzulinové senzitivity, aktivace PPAR α , který je exprimován především v játrech, vede ke snížení hladiny triglyceridů a zvýšení hladiny HDL-cholesterolu v plazmě. Navíc aktivace obou receptorů potlačuje zánětlivou aktivitu v cévní stěně a redukuje aterosklerotické projevy u zvířecích modelů. Takže se zdá, že duální aktivátory PPAR α/γ budou zasahovat do patogenetických mechanismů metabolického syndromu. Zástupcem této skupiny je muraglitazar (4).

Kombinační léčba perorálními antidiabetiky

Studie UKPDS (United Kingdom Prospective Diabetes Study) nenalezla rozdíl mezi jednotlivými způsoby terapie (základní léčebná opatření, sulfonylureová sekretagoga, metformin, inzulin), kromě snížení výskytu kardiovaskulárních komplikací u nemocných s nadváhou a obezitou léčených metforminem. Táž studie prokázala pokles výskytu mikrovaskulárních komplikací při zlepšení kompenzace diabetu vyjádřené jako pokles hladiny glykovaného hemoglobinu HbA_{1c}. Poměrně malý pokles jeho hodnoty (0,9 %) vedl k dramatickému snížení rizika mikrovaskulárních komplikací u pacientů léčených intenzivně proti skupině léčené konzervativně.

Léčbu obézního diabetika s ohledem na výsledky studie UKPDS zahajujeme tedy metforminem, zatímco u normostenického pacienta je zvykem začít léčbu sekretagogy inzulinu. Pokud má však i normostenický pacient vyjádřenou inzulinorezistenci, je výhodné i zde zahájit léčbu metforminem. Při nedostatečném účinku metforminu na inzulinovou rezistenci je možné přidat do kombinace glitazony. Přistupuje-li k problematice i porucha inzulinové sekrece, je na místě přidat lék ovlivňující sekreci inzulinu. Vzhledem k tomu, že jednotlivé skupiny vedou jen k mírnému zlepšení kompenzace diabetu, vyjádřené jako pokles hladiny glykovaného hemoglobinu HbA_{1c} v %, dalšího zlepšení kompenzace je možné dosáhnout jen kombinací více typů perorálních an-

tiadiabetik. Zcela vyloučená není ani kombinace více antidiabetik, je však třeba respektovat kontraindikace jednotlivých léčiv (7, 8).

Závěr

Důsledkem inzulinové rezistence je zejména navození „proaterogenního stavu“. Léčba inzu-

linové rezistence znamená tak v první řadě ovlivnění rizik aterosklerózy. Naproti tomu zachování či zlepšení sekrece inzulinu znamená primárně zlepšení kompenzace diabetu, a tudíž primární prevenci specifických, mikrovaskulárních komplikací diabetu. Je tedy nezbytně nutné přistupovat k léčbě pacienta s diabetes mellitus komplexně a in-

dividualizovat způsob léčby podle pokročilosti stavu a převažujících poruch.

MUDr. Pavlína Piřhová

Interní klinika Univerzity Karlovy, 2. LF a FN Motol
V Úvalu 84, 150 06 Praha 5
e-mail: pavlapithova@mediclub.cz

Literatura

1. Ahmann AJ, Riedle MC, et al. Současná perorální antidiabetika určená k léčbě diabetu 2. typu. *Medicina po promoci* 3, 2002; 5: 10–16.
2. Bell DSH. Current status of diabetes treatment. *South Med J* 2002; 95 (1): 24–29.
3. Fonseca V. Clinical significance of targeting postprandial and fasting hyperglycemia in managing type 2 diabetes mellitus. *Curr Med Res Opin* 2003; 19 (7): 635–641.
4. Harrity T, Farrelly D, et al. Muraglitazar, a novel dual alfa/gamma peroxisome proliferator-activated receptor activator, improves diabetes and other metabolic abnormalities and preserves beta-cell function in db/db mice. *Diabetes*. 2006; 55 (1): 240–248.
5. Kendall DM. Postprandial Blood Glucose in the Management of Type 2 Diabetes: The Emerging Role of Incretin Mimetics. *Medscape Diabetes and Endocrinology*. 2005; 7(2): <http://www.medscape.com/viewarticle/515693>.
6. Kvapil M. Možnosti ovlivnění funkce B-buněk glitazony. *Farmakoterapie* 1, 2005, 1: 26–29.
7. Olšovský J. Jak používat perorální antidiabetika – algoritmy výběru. *Farmakoterapie* 1, 2005; 1: 81–85.
8. Olšovský J. Kombinace perorálních antidiabetik ve světle nových studií. *Farmakoterapie* 1, 2005; 1: 86–89.
9. Padwal R, Majumdar SR, et al. A systematic review of drug therapy to delay or prevent type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28 (3): 736–744.
10. Ratner RE. Therapeutic Role of Incretin Mimetics. *Medscape Diabetes and Endocrinology*. 2005, 7(1) <http://www.medscape.com/viewarticle/506476>.