

ALGORITMUS FARMAKOTERAPIE HYPERGLYKEMIE U DIABETIKŮ

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

Interní klinika IPVZ, WHO-CC Zlín

Diabetes mellitus 2. typu je charakterizován chronickou hyperglykemií. Diabetické komplikace jsou však i důsledkem kumulativního vlivu postprandiální hyperglykemie. Nové terapeutické strategie jsou odvozeny od nových patofyziologických poznatků. Abychom předešli jak progresivnímu selhávání sekrece inzulínu, tak diabetickým komplikacím, je doporučována k terapii hyperglykemie i razantnější, agresivnější strategie léčby. Probrány jsou obecné principy terapie, které nám slouží k dosažení náročnějších cílů léčby diabetu. Medikamentózní terapii zahajujeme u těch pacientů, u nichž nefarmakologická opatření nejsou dostatečná ke kompenzaci diabetu. Stručně je probrán modus účinku a klinické použití jednotlivých skupin perorálních antidiabetik, včetně antiobezitik. Snaha o agresivnější terapii DM2T vedla k různým možnostem kombinované terapie. Léčebné postupy při kombinaci PAD a inzulínu jsou probrány z hlediska současné klinické praxe a v závěru článku je podán algoritmus výběru přístupu k terapii diabetu 2. typu a význam korekce nadměrných glykemických odchylek po jídle. Stále větší důraz se klade na individualizaci léčebných cílů u každého nemocného.

Interní Med. 2007; 1: 42–46

Diabetes mellitus je pandemie 3. tisíciletí a počet nemocných celosvětově hrozivě roste. Nejinak je tomu v České republice, která má smutné prvenství, protože u nás přibývá ročně kolem 55 000 nových diabetiků a v současnosti je jich evidováno cca 750 000.

Terapie diabetes mellitus

Obecné principy terapie

Významné pokroky jak v chápání patofyziologie DM, tak v léčebných možnostech dávají klinickému postoji novou podobu. Nové terapeutické strategie jsou odvozeny od nových patofyziologických poznatků a od jedinečné klinické exprese metabolických abnormalit (12).

Léčebné strategie mají za úkol zajistit:

1. glykemickou kontrolu
2. přiměřenou hmotnost
3. kontrolu krevního tlaku
4. terapii dyslipoproteinémie
5. synchronizaci farmakoterapie.

Cíle léčby diabetu – přehled:

- přiměřená glykemie: uspokojivé hodnoty jsou nalačno 4–7 (8) mmol/l, za 1–2 hodiny po jídle 8–10 mmol/l
- nepřítomnost závažnějších příznaků hypoglykemie nebo hyperglykemie
- normální hodnota glykovaného hemoglobinu HbA1c, což je dlouhodobý ukazatel kompenzace diabetu
- nepřítomnost acetonu a většího množství cukru v moči
- udržování přiměřené tělesné hmotnosti (tabulka 1).

Tabulka 1. Kritéria kompenzace DM (týká se jen glykemie) podle standardů péče ČDS 2004

	Výborná	Uspokojivá	Neuspokojivá
glykemie nalačno	4,0–6,0 mmol/l	6,0–7,0 mmol/l	> 7,0 mmol/l
glykemie po jídle	5,0–7,5 mmol/l	7,5–9,0 mmol/l	> 9,0 mmol/l
HbA1c			
DCCT	< 6,5 %	6,5–7,5 %	> 7,5 %
IFCC	< 4,5 %	4,5–6,0 %	> 6,0 %

DCCT – metodika stanovení HbA1c v ČR do 12/2003, IFCC – metodika stanovení HbA1c v ČR od 1/2004

- přiměřená denní dávka inzulínu (ideální do 40 j/den, dávka nad 60–70 j/den by měla být signálem k úpravě léčebného režimu)
- normální hladiny krevních tuků
- udržovat normální nebo doporučenou hodnotu krevního tlaku
- negativní bílkovina v moči (pozitivní mikroalbuminurie signalizuje již poškození ledvin).

U některých nemocných je dosažení výborné kontroly složité a bez selfmonitoringu (samostatné kontroly glykemií) ji u diabetika 1. typu a v určitých situacích ani u diabetika 2. typu nelze dosáhnout.

Cíle léčby stanovujeme individuálně u těch nemocných, kde těsná kontrola není z různých důvodů nutná (u některých starších pacientů nebo u nemocných s prognosticky závažnými chorobami se spokojíme s méně přísnými cílovými hodnotami) (7, 11).

Tradičně jsou za základní pilíře léčby považovány:

- odpovídající pravidelná pohybová aktivita nemocného
- dietní léčba
- medikamentózní terapie.

Zvláštní důraz klademe na **edukaci diabetiků** – výchovně vzdělávací program, který vede diabetika k větší samostatnosti v oblasti péče o svoji nemoc, s cílem přenést na něj spoluzodpovědnost za léčbu. K dalším léčebným a ošetrovatelským opatřením patří péče o dobrý duševní stav diabetiků, zavedení opatření zamezujících kouření a přirozené terapie obezity, hypertenze a dyslipidemie.

Nutriční doporučení jsou pro diabetiky určována konsenzem odborných společností v jednotlivých zemích. Principiálně jsou nutriční doporučení pro diabetiky shodná s doporučeními racionální stravy pro populaci s vysokým rizikem kardiovaskulárních onemocnění. Stále větší důraz se klade na individualizaci léčebných cílů spojených s monitorováním glykemií, krevních tuků a hmotnosti s nutričním doporučením (3,10).

Medikamentózní terapie diabetes mellitus 2. typu (DM2T) zahajujeme u těch pacientů, u nichž nefarmakologická opatření nejsou dostatečná ke kompenzaci diabetu. Při volbě perorálního antidiabetika (PAD) se řídíme podle toho, která porucha je více vyjádřena, zda inzulinodeficiencí, nebo inzulinorezistencí. Obě poruchy se u DM2T vzájemně sekundárně zhoršují. Inzulinová rezistence významněji generuje inzulinodeficienci, a to jak glukotoxicitou, tak lipotoxicitou s následnou apoptózou B-buněk. Abychom předešli progresivnímu selhávání sekrece inzulinu, volíme razantní, agresivní terapii hyperglykemie (tabulka 2) (5, 8).

Tabulka 2. Modus účinku PAD

Skupina/látka	Primární modus účinku				Primární účinek na glykémii	
	Zpoždění absorpce sacharidů	Zvýšení sekrece inzulinu	Snížení produkce hepatické glukózy	Zvýšená periferní utilizace glukózy	Snížená FPG	Snížená postprandiální glykemie
inhibitor alfa-glukozidázy (akarbóza, miglitol)	+++	0	+	0	+	+++
sulfonylurea (glipizid, glyburid, glimepirid)	0	+++	+++	+++	+++	+
repaglinid	0	+++	++	+++	++	+++
nateglinid	0	+++	++	+++	+	+++
metformin	±	0	+++	+	++	+
thiazolidindiony (pioglitazon, rosiglitazon)	0	0	+	+++	+	+
rychle a krátkodobě působící inzulin	0	–	+	+++	+	+++
dlouhodobě působící inzulin	0	–	+++	+	+++	+

0 žádný účinek; + malý účinek; ++ střední účinek; +++ výrazný účinek; ± variabilní účinek

Inzulinová sekretagoga

K dispozici ke klinickému užití máme sulfonylureová sekretagoga a nesulfonylureová sekretagoga – glinidy.

Deriváty sulfonylurey (SU-PAD)

Mechanismus účinku: bloádou kalciového kanálu B-buněk dochází k depolarizaci membrány se vstupem kalcia do buněk. To má za následek přiblížení sekrečních granulí k povrchu B-buněk a uvolnění preformovaného inzulinu do oběhu. Tzv. primární selhání SU-PAD lze vysvětlit právě chyběním inzulinu v sekrečních granulech (primární selhání SU-PAD lze očekávat při glykémii nalačno větší než 15 mmol/l).

V monoterapii používáme terapii SU-PAD nejčastěji u diabetiků 2. typu s normální vahou bez předpokládané větší inzulinorezistence, případně v kombinované terapii. Laboratorně jsou tyto nemocní charakterizováni normálními, resp. zvýšenými hladinami C-peptidu nalačno, ale postprandiálně nedochází k náležitému zvýšení C-peptidu. S odstupem času může u nemocných docházet k sekundárnímu selhání SU-PAD, kdy dochází u nemocného s diabetem opět i při dodržování dietních a režimových opatření k opakovanému, resp. trvalému zvýšení glykemie nalačno nad 8,7 mmol/l. Je to indikace ke změně terapie (5).

Ve skupině SU-PAD můžeme volit z pěti různých molekul:

- glibenklamid: má nejdelší biologický poločas eliminace i největší riziko hypoglykemie
- glipizid: má nejrychlejší nástup účinku, je proto vhodný u nemocných s významným vzestupem glykemie postprandiálně
- gliclazid: má menší hypoglykemizující efekt – menší riziko hypoglykemie, je popisován i efekt antiagregační
- gliquidon: je většinou vylučován žlučí a je tak umožněno jej používat i u diabetiků s mírnou renální insuficiencí
- glimepirid: nejnovější SU preparát s menším rizikem hypoglykemie a je popisován i antiagregační účinek a nižší nárůst hmotnosti (tabulka 3).

Tabulka 3. Sekretagoga inzulinu

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

Nesulfonylureová sekretagoga – glinidy

Glinidy: ovlivňují časnou fázi inzulinové sekrece, proto se také nazývají rychlými sekretagogy. Mají jiná vazebná místa než SU, rychle se vstřebávají z trávicího ústrojí, zlepšují postprandiální hyperglykémii (tzv. regulátory prandiální sekrece). Nazývají se také „inzulinem v tabletách“, dovolují flexibilitu dietního režimu při redukci hmotnosti – s vynecháním jídla lze vypustit dávku léku (1, 4).

Repaglinid: dává se 3x denně 0,5–4 mg, dávky nad 6 mg denně jsou ale výjimečné (Novonorm).

Nateglinid: obdobný princip léčby, podání před hlavním jídlem, tedy nejčastěji 3x denně 30 až 60 mg (Starlix).

PAD – ovlivňují inzulinovou rezistenci

Jsou léky vhodnými u pacientů s převahou inzulinorezistence, kterou lze rozpoznat laboratorně podle nalačno i postprandiálně zvýšeného C-peptidu. Podle posledních studií omezují kardiaskulární komplikace.

Metformin je jediným doporučeným lékem ze skupiny biguanidů, účinek je komplexní – převážně extrapancreatický, dominuje zvýšení citlivosti tkání na inzulin, je potlačena glukoneogeneze, má menší účinek na utilizaci glukózy, zpomaluje vyprazdňování žaludku, zrychluje kinetiku střev, má příznivý účinek na lipidový metabolismus, rheologické vlastnosti krve a lze očekávat redukcii hmotnosti. Nevýhodou jsou dyspeptické potíže a hlavním rizikem je laktátová acidóza, při dodržení kontraindikací po užití metforminu však vzácná. Nyní se užívá v dávce až 3 000 mg/den – riziko je spojeno s nedodržení indikací. Zvýšené dávkování vychází z poznatků, že s rostoucí dávkou stoupá i účinnost medikamentu (tabulka 4).

Tabulka 4. Léčiva ovlivňující inzulinovou rezistenci

biguanidy	metformin (Adimet, Diaphage, Glucophage, Gluformin, Laugerin, Metfirex, Metfogamma, Metformin Léčiva, Metformin AI, Siofor)
thiazolidindiony	rosiglitazon (Avandia) pioglitazon (Actos)
léčiva ovlivňující vstřebávání sacharidů ze střeva (inhibitory α – glukosidáz)	akarbóza (Glucobay) miglitol
kombinované přípravky (fixní kombinace)	glibenklamid + metformin (Glibomet, Glucovance), rosiglitazon + metformin (Avandamet)

Thiazolidindiony, glitazony

Nejnovější PAD zvyšující inzulinovou citlivost jsou účinné zejména ve svalové a tukové tkáni, kde zvyšují utilizaci glukózy (5, 10). Působí na receptory PPAR-gama, způsobují expresi genů kódujících procesy pozitivně ovlivňující citlivost na inzulin. Jsou proto také nazývány „inzulinové senzitizer“ (tabulka 5).

Tabulka 5. Metabolické účinky thiazolidindionů

tuková tkáň	• zvýšená exprese inzulin-senzitivního GLUT 4 (glucose transporter 4) • stimulace tvorby subkutánních adipocytů • inhibice lipolýzy a snížené uvolňování VMK • snížené uvolňování potenciálních mediátorů inzulinové rezistence včetně TNF-alfa (tumor nekrotizující faktor alfa)
svalstvo	• zlepšená inzulinová senzitivita, inzulinem stimulovaná utilizace glukózy • zlepšená absorpce glukózy stimulovaná zátěží
pankreas	• zlepšená funkce B-buněk • zlepšené uvolňování inzulinu stimulované jídlem
játra	• mírná, pokud vůbec, suprese hepatické glukoneogeneze

V ČR jsou glitazony uvolněny pouze pro předpis v kombinaci s SU a metforminem. Rosiglitazon se používá v dávce 4–8 mg, pioglitazon v dávce 15–45 mg. Jejich účinek se rozvíjí 4–6 týdnů. Nevýhodou je vznik otoků, kontraindikace jsou edémové stavy a chronické srdeční selhání.

Inhibitory alfa-glukosidáz zpomalují štěpení polysacharidů a oligosacharidů, a snižují tak postprandiální glykemii. Jsou vhodné pro monoterapii a kombinovanou terapii. V ČR je dostupná jen akarbóza (Glucobay). Nevýhodou jsou průvodní dyspeptické obtíže.

Antiobezitika

Zlepšují senzitivitu tkání na inzulin – při redukci hmotnosti o 5–10 % zlepšují kompenzaci diabetu, lipidogram, kardiaskulární riziko.

Do této skupiny patří orlistat (Xenical), ovlivňující efekt lipázy ve střevě a resorpci lipidů, a dále sibutramin (Meridia, Lindaxa) účinkující na centrum sytosti v CNS.

Kombinovaná terapie hyperglykemie

Snaha o stále agresivnější terapii diabetu 2. typu vedla k nové strategii, když monoterapie sama nestačí, a tou je kombinovaná terapie. Možností je kombinovat PAD, jež mají různé mechanismy účinku, přejít na inzulin, nebo zvolit kombinaci inzulinu a PAD (6).

Kombinovaná terapie PAD

Kombinace sulfonyleurey a metforminu, glinidů a metforminu, nebo thiazolidindionů a sulfonyleurey využívají přednosti jedinečného účinku každé z látek. Léky ovlivňující inzulinovou rezistenci, např. biguanidy a thiazolidindiony, lze použít v kombinaci s PAD zaměřenými na deficit inzulinu – SU a glinidy. Obecně lze konstatovat, že druhou látku přidáváme v době, kdy už bylo dosaženo maximálního dávkování jedné látky a nedochází k žádoucí kompenzaci. Bývá to u pacientů s DM2T s glykemií nalačno a postprandiální v průměru 11,1–15 mmol/l. Akarbózu používáme v kombinaci se sulfonyleureou nebo metforminem s cílem korekce postprandiální hyperglykemie. Také tři PAD, jako je glitazon, metformin a sulfonyleurea, lze použít v kombinaci. Je však nutno brát v úvahu vlastnosti každého preparátu zvlášť a v praxi i další okolnosti, včetně ceny preparátu.

Kombinovaná léčba PAD představuje komplexnější nápravu diabetické poruchy a má výraznější hypoglykemizující účinek. Můžeme použít nižších dávek obou léčiv, a tak snížit riziko nežádoucích účinků i sekundárního selhání léčení. Proto vznikly kombinované přípravky – fixní kombinace obsahující v 1 tabletu dvě vhodné se doplňující léčiva. Kombinovaná terapie dokáže snížit HbA1c asi o 1 % oproti monoterapii (tabulka 6) (2,10).

Tabulka 6. Fixní kombinace PAD dostupné v ČR

Název preparátu	Účinná látka	Výrobce
GLIBOMET	glibenklamid 2,5 mg; metformin 400 mg	Laboratori Guidotti S.p.A. (Menarini Group)
AVANDAMET 1 mg	rosiglitazon 1 mg; metformin 500 mg	SmithKlineBeecham
AVANDAMET 2 mg	rosiglitazon 2 mg; metformin 500 nebo 1 000 mg	SmithKlineBeecham
GLUCOVANCE	glibenklamid 2,5 nebo 5 mg; metformin 500 mg	Merck Santé S.A.S.

Užitečné rady pro kombináční terapii u pacientů s DM2T

1. Jestliže jedno PAD nesníží glykemii na cílový rozsah, záměnou za jiné PAD se málokdy dosáhne lepší glykemické kontroly. Avšak kombinace dvou PAD s různým účinkem má za následek zlepšení glykemické kontroly.
2. Většina PAD dosahuje svých účinků při dvou třetinách max. dávky doporučené výrobcem. Podávání max. dávek jedné látky, než se přidá druhá, není zpravidla ekonomicky efektivní a často zvýší vedlejší účinky.
3. Použití tří různých PAD, i když zajímavé z hlediska racionálního, není moc klinicky validováno a nemusí být ekonomicky výhodné. Dosavadní data naznačují, že přidání třetí látky málokdy sníží HbA_{1c} na $\leq 7\%$, pokud byla hodnota před přidáním nad 8% .
4. U diabetiků 2. typu jsou inzulin před spaním a PAD přes den často stejně účinné jako vícečetné injekce inzulinu.
5. Asi 5–10 % dospělých s fenotypickým diabetem 2. typu jsou ve skutečnosti pomalu se rozvíjející diabetici 1. typu (latentní autoimunní diabetes u dospělých – LADA). Během prvních 6 let od diagnózy budou pravděpodobně potřebovat terapii inzulinem.

Kombinace PAD a inzulinu u DM2T

Kombinace inzulinu a metforminu večer, thiazolidindionů nebo sulfonylurey ráno je alternativou přímého nasazení inzulinu samotného i prostředkem suplementace účinnosti inzulinu. Obecně se podává sulfonylurea, thiazolidindiony nebo metformin s prvním jídlem dne a před spaním je to intermediární nebo dlouhodobý inzulin. Doporučuje se, aby pacient nejdříve dosáhl celkové denní dávky inzulinu 0,7/kg, poté přidat inzulinový senzitizer.

Terapeutické prostředky k ovlivnění postprandiální hyperglykemie u DM2T

Existuje nesporná spojitost mezi postprandiální hyperglykemií a rizikem KV onemocnění u DM2T. Kromě režimových opatření (fyzické aktivity, významu glykemického indexu v dietoterapii DM2T aj.) jsou k dispozici terapeutické prostředky, které se objevily v léčebném schématu DM2T ve 2. polovině 90. let – inzulinová sekretagoga mající vliv na PPG (glipizid, glyburid, glimepirid), ale především rychlá inzulinová sekretagoga (repaglinid, nateglinid). Studovány jsou v tomto smyslu i thiazolidindiony a metformin, a nezastupitelné postavení má akarboza. Studována je nová inzulinotropní látka ze skupiny glinidů mitiglinid (gluface), dále analog amylinu pramlintid a inkretinmimetika, což jsou sloučeniny mající většinu (ne-li všechny) fyziologické vlastnosti glucagon-like-peptide (GLP-1). Pro klinické použití bylo již schváleno inkretinmimetikum exanatid. Jsou také intenzivně studovány inhibitory dipeptidylpeptidázy-4, které mají schopnost podporovat hladinu endogenního inkretinu (2, 4, 9).

Závěrečné poznámky k algoritmu výběru – přístupu k terapii hyperglykemie u pacientů s diabetem 2. typu

Protože se u DM2T může podílet na hyperglykémii několik defektů, snažíme se při výběru zvolit PAD, které je potenciálně schopné korigovat tyto defekty:

- nadměrnou produkci hepatické glukózy (metformin a thiazolidindiony)
- sníženou inzulinovou senzitivitu (metformin a thiazolidindiony)
- nedostatečný bazální inzulin (metformin a thiazolidindiony)
- nedostatečnou postprandiální sekreci inzulinu (sulfonylurey a meglitinidy)
- nadměrný příjem sacharidů (inhibitory alfa-glukosidázy)

Efektivní léčba si vyžaduje stanovení cílů terapie a rozumnou dobu k jejich dosažení. Mnoho pacientů však zůstává s DM2T v adjustační fázi po dlouhou dobu, aniž glykemických cílů dosáhnou. Často se terapie nijak nemění, i když je zřejmé, že se glykémie nezlepšuje. Proto byly vypracovány nejrozsáhlejší směrnice, abychom se tomuto problému vyhnuli (tabulka 7) (11).

Tabulka 7. Doporučené doby pro dosažení léčebného cíle u DM2T

stadium	doba
dietní terapie	2–3 měsíce
PAD	3 měsíce
inzulin	6–12 měsíců

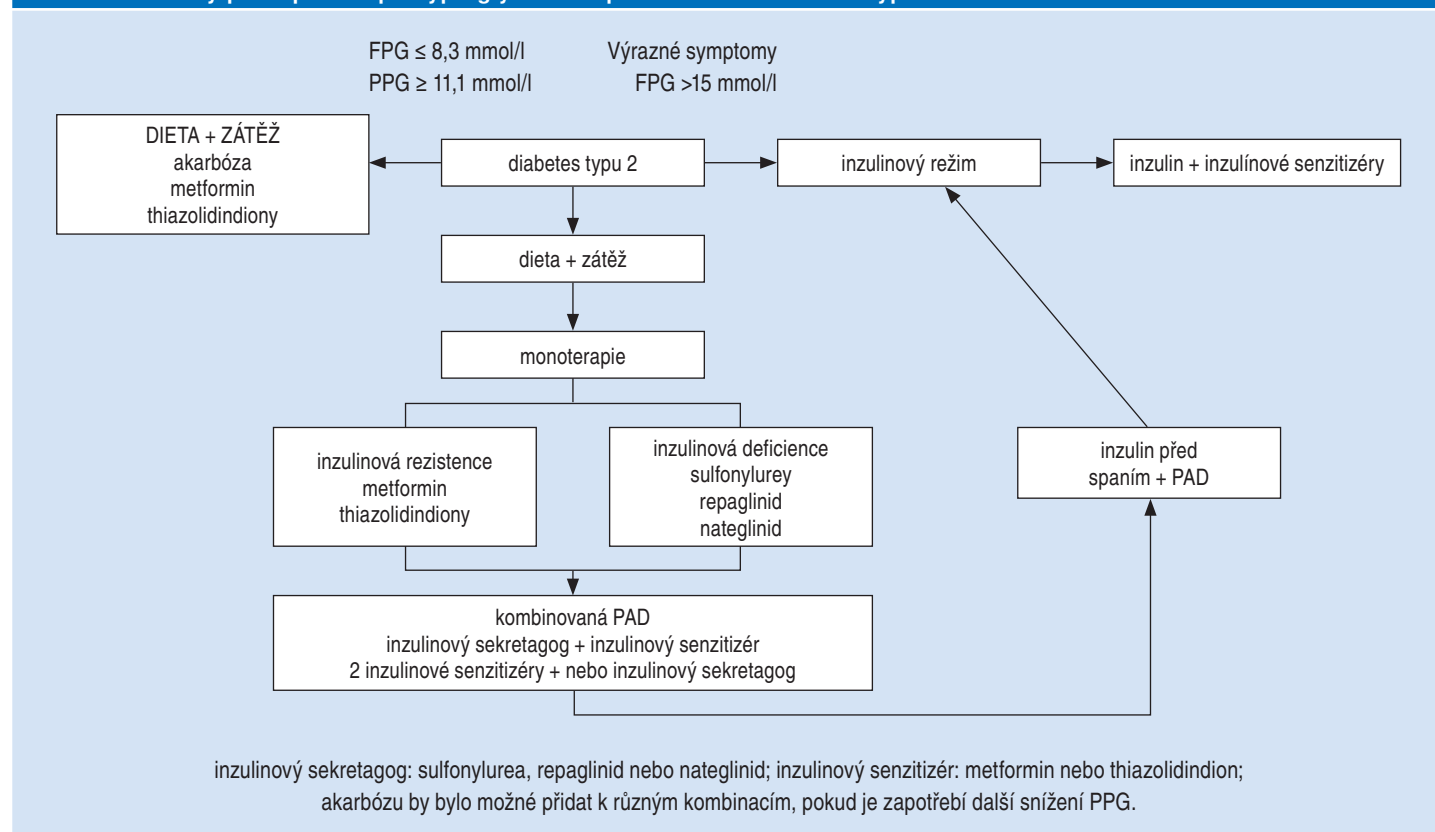
Dodržením těchto časových intervalů se vyhneme nebezpečí hypoglykemie, prodloužené hyperglykemie i ztrátě pacientovy důvěry. Lékaři často váhají s nasazením inzulinu i při velmi špatných výsledcích. Pokud daný diabetik vyžaduje PAD, jeho plán diety i zátěže by měl pokračovat, i když často může být zapotřebí určitých modifikací (obvykle načasování jídel), aby se předešlo hypo- a hyperglykémii. Účinnost terapie je vhodnější posuzovat dle celkového trendu, stavu pacienta, nežli na základě jednotlivých měření.

Pokud je u pacienta s DM2T terapie dietní a režimová nedostatečná, zahájíme terapii PAD s přihlédnutím k přednostem jedinečného účinku každé z látek. V případě, že je nemocný s DM2T neuspokojivě kompenzován jediným PAD, je otázkou, jakou strategii zvolit, když monoterapie sama nestačí. Možností je kombinovat PAD, jež mají různé mechanismy účinku, přechod na inzulin, nebo zvolit kombinaci inzulinu a PAD.

Zvláštní důraz je v současnosti kladen zejména na následující zásady zahájení terapie PAD, resp. inzulinem u diabetiků 2. typu:

- terapii PAD zahájíme, pokud intervencí do životního stylu u pacienta nedokážeme udržet glykemickou kontrolu na cílových hodnotách
- při zahájení terapie PAD nebo změně terapie (i zvýšení dávky) věnujeme pacientovi mimořádnou pozornost a monitorujeme po dobu 2–6 měsíců odpověď na změnu terapie
- začínáme obvykle metforminem, pokud nejsou doklady nebo riziko renálního poškození, začínáme malou dávkou a postupně dávku titrujeme, abychom minimalizovali gastrointestinální účinky, monitorujeme renální funkce. Preparáty SU použijeme jako první alternativu u DM2T u těch osob, které nejsou obézní, resp. u pacientů, kde metformin nekontroluje cílovou glykemii.
- u diabetiků s flexibilním životním stylem používáme jako alternativu rychle působící inzulinové sekretagogy
- pokud nedosahujeme cílových hodnot glykemie, můžeme užít thiazolidindiony i v kombinaci. U DM2T s typickou postprandiální hyperglykemií volíme alternativní terapii uvedenou výše, včetně inhibitorů alfa-glukosidázy (ty hrají určitou roli i u osob intolerantních vůči ostatní terapii)
- pokud nedosahujeme cílových hodnot, zvyšujeme dávku PAD, podáváme další PAD (dvoj- a trojkombinace PAD)
- pokud při této terapii nedochází ke zlepšení navzdory těmto opatřením, je nutná inzulinoterapie
- diabetikovi 2. typu vysvětlíme, že inzulin je jednou z alternativ léčby, která může být nezbytná v dalším průběhu diabetu 2. typu k udržení glykemické kontroly
- u diabetiků 2. typu, pokud se nám nepodaří pomocí optimální terapie PAD a intervencemi do životního stylu udržet glykemickou kontrolu na přijatelných hodnotách, zahájíme inzulinoterapii co nejdříve, dávku pečlivě titrujeme a častější kontroly diabetika z počátku inzulinoterapie jsou nezbytné (obrázek 1).

Obrázek 1. Možný přístup k terapii hyperglykemie u pacientů s diabetem 2. typu



Literatura

1. Ceriello A. Postprandial Hyperglycemia and Diabetes Complications: Is It Time to Treat? Diabetes, vol. 54(1), January 2005; 1–7.
2. Kendall DM. Postprandial Blood Glucose in the Management of Type 2 Diabetes: The Emerging Role of Incretin Mimetics. Medscape Diabetes&Endocrinology, 2005; 7 (2).
3. Nesto RW, Bell D, Bonow RO, et al. Consensus statement from the American Heart Association and American Diabetes Association. Circulation 2003; 108: 2941–2948.
4. Ojima K, Kiyono Y, Kojima M. Pharmacological and clinical profile of mitiglinide calcium hydrate (Glufast), a new insulinotropic agent with rapid onset. Diabetes&Endocrinology, January 10, 2006.
5. Olšovský J. Jak používat perorální antidiabetika – algoritmy výběru. Farmakoterapie, 2005; 1: 81–85.
6. Olšovský J. Kombinace perorálních antidiabetik ve světle nových studií. Farmakoterapie 2005; 1: 86–89.
7. Perušičová J. Desatera léčby perorálními antidiabetiky. Triton Praha, 2004.
8. Perušičová J. Postprandiální hyperglykemie – povědomí diabetologů. DMEV 2005; 4: 167–168.
9. Plank J, et al. A Double-Blind, Randomized, Dose-Response Study Investigating the Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties of the Long-Acting Insulin Analog Detemir. Diabetes Care, Vol. 28, 5, May 2005; 1107–1112.
10. Rybka J. Kolokvium o terapii diabetes mellitus pro kardiologa. Kardiofórum, 2005; 3: (3), 6–1515.
11. Rybka J. Hospitalizovaný diabetik. Trendy soudobé diabetologie, Galén Praha, sv. 10, 2005: 121–167.
12. Škrha J. Možnosti terapeutického ovlivnění kardiovaskulárního onemocnění a jeho rizik při diabetes mellitus. In. Journal of the American College of Cardiology, české vydání, JACC-CZ, 2003; 5, 1: 64–66.

prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

Krajská nemocnice T. Bati a.s., Interní klinika IPVZ, WHO-CC
Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín
e-mail: rybka@bnzlin.cz