

PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA – SOUČASNOST

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.

Diabetologické centrum FN Motol a 2. LF UK, Praha

Jednou z nejvýznamnějších změn v léčbě nemocných s DM 2. typu pomocí PAD jsou vydaná „Nová doporučení (guidelines) pro DM 2. typu“, která připravily IDF, EASD a ADA. Strategie léčby se mění s důrazem na časně zahájení farmakologické léčby lékem 1. volby metforminem. K 5 třídám PAD přibyla v současné době 6. třída – gliptiny, která zastupuje novou *inkretinovou* strategii léčby DM 2. typu. Od perorální antidiabetika nevyžadujeme pouze snížení glykemií, ale řadu dalších schopností jako dlouze trvající a nezměněný účinek, nezvyšování hmotnosti, minimální vedlejší účinky a pozitivní ovlivnění kardiovaskulárního rizika.

Klíčová slova: perorální antidiabetika, gliptiny.

ORAL AGENTS

One of the most important changes in the treatment of patients with diabetes mellitus type 2 with oral agents are „New guidelines for DM type 2“, which were prepared of IDF, EASD and ADA. Treatment strategy is changing with emphasis on the early starting of pharmacological treatment with metformin as an agent of „first choice“. Besides 5 groups of oral agents we have at present 6. group – gliptines, a representative of a new incretin strategy of treatment type 2 diabetes mellitus. We require besides a hypoglycemic effect of oral agents also other their abilities: longacting and permanent effect, not increasing body weight, minimal side effects and positive influence on cardiovascular risk.

Key words: oral agents, gliptines.

Interní Med. 2008; 10(1): 15–18

Diabetes mellitus (DM) 2. typu je závažné a progresivní onemocnění, charakterizované 2 základními defekty:

- inzulinovou rezistencí
- B-buněčnou dysfunkcí (inzulinovou deficiencí).

DM 2. typu postihuje 90 % všech případů diabetu a reprezentuje chorobu spojenou nejenom s rizikem chronických cévních komplikací (mikroangiopatických a makroangiopatických), ale také onemocnění významně zatěžující celkové zdravotní náklady.

Přitom je jednoznačně a opakovaně prokázáno, že frekvence diabetických komplikací úzce souvisí s úrovní kompenzace diabetu. Již celosvětově známá a uznávaná studie UKPDS potvrdila vzájemný vztah mezi hladinami HbA_{1c} a prevalencí cévních komplikací diabetu (obrázek 1). Jedinou možnou (známou) prevencí cévních komplikací je terapeutické docílení glykemií (a HbA_{1c}) blízkých normálnímu rozmezí. Nicméně většina diabetiků 2. typu v USA, Evropské unii i ostatních státech přes veškeré lé-

čebné úsilí nedosahuje navržených cílových hodnot HbA_{1c}, které by byly prevencí před rozvojem cévních komplikací (obrázek 2, 3, 4).

V čem jsou (mimo nedodržování nefarmakologických léčebných opatření ze strany diabetiků) limity úspěšné terapie DM 2. typu? Jistě lze obvinít tradiční léčebné prostředky, které nejsou primárně zaměřeny na duální patofyziologii nemoci. Dále je nutné změnit konzervativní přístup ke snižování

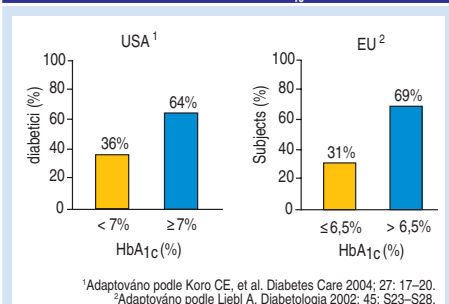
i mírných hyperglykemií na **časnější** léčbu DM 2. typu a důrazné užívání léků s různým a aditivním mechanismem účinku, zaměřeným na **patofyziologii** diabetu.

Nejvýznamnější novinkou poslední doby v diabetologii jsou celosvětově publikovaná „Nová doporučení (guidelines) pro DM 2. typu“, která připravily nejuznávanější diabetologické instituce: IDF – Mezinárodní diabetologická federace, EASD – Evropská asociace pro studium diabetu a ADA – Americká diabetologická asociace.

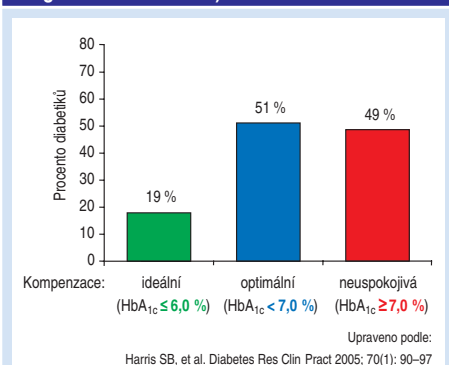
Obě doporučení se shodují na nových pravidlech péče o diabetiky 2. typu vycházejících ze závěrů *medicíny založené na důkazech* a z nové strategie léčby, která je důležitá pro zajištění uspokojivé kompenzace diabetu jako podmínky pro prevenci cévních komplikací.

Strategie léčby nemocných s DM 2. typu se mění v přístupu k farmakologické léčbě. Ta má být zahájena časně (co nejdříve po odhalení diabetu),

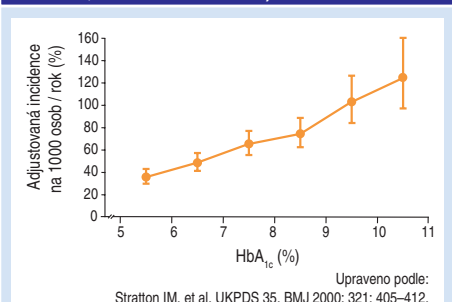
Obrázek 2. Většina diabetiků 2. typu v USA a Evropě nedosahuje cílových hodnot HbA_{1c}



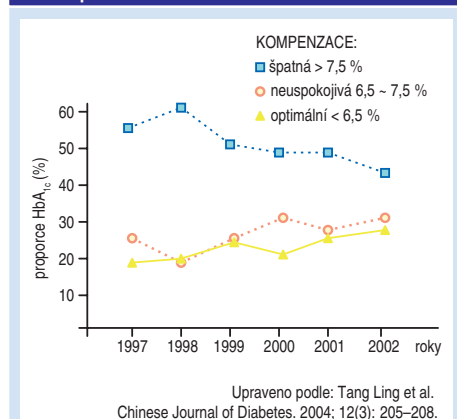
Obrázek 3. Téměř polovina diabetiků 2. typu v Kanadě nedosáhla cílové HbA_{1c} (podle Kanadské diabetologické asociace < 7%)



Obrázek 1. UKPDS: Korelace HbA_{1c} s frekvencí diabetických komplikací (věk při manifestaci DM: 50–54 let, trvání diabetu 10 let)



Obrázek 4. Polovina diabetiků 2. typu v Číně je špatně kompenzovaná



nebo dokonce ihned současně s nefarmakologickou léčbou (dle IDF).

Základními změnami v postupech léčby je:

- doporučení podávat všem diabetikům 2. typu (bez ohledu na jejich BMI) **METFORMIN jako lék 1. volby**
- časné zahájení podávání inzulínoterapie při inzulínové deficienci (i relativní), nikoliv jako poslední léčebný krok při dlouhodobé špatné kompenzaci diabetu.

V současné době máme celosvětově k dispozici 5 skupin perorálních antidiabetik (PAD), z nichž první dvě skupiny používáme již 50 let. Nově přichází na trh šestá skupina označovaná jako gliptiny, jejíž mechanismus účinku je odlišný od ostatních skupin a využívá fyziologické „enteroinzulínární“ cesty (tabulka 1).

Pokud jde o deriváty sulfonylurey (SU), je v naší republice k dispozici 5 preparátů II. generace, které se mezi sebou liší z několika aspektů:

- farmakokinetikou (absorpce, distribuce, exkrece, biotransformace)
- délkou trvání hypoglykemizujícího účinku
- potencí hypoglykemizujícího účinku
- vazbou na SUR 1 a SUR 2 (A, B) (sulfonylureové receptory)
- vedlejšími účinky.

Patofyziologie DM 2. typu je duální, podílí se na ní inzulínová rezistence a inzulínová deficeience. Podle mechanismu účinku PAD, to znamená podle toho, kterou z výše uvedených patofyziologických situací antidiabetika ovlivňují, dělíme PAD do tří skupin:

- inzulínová sekretagoga**, ovlivňující inzulínovou deficienci (zvyšující sekreci inzulínu):
 - sulfonylureové deriváty
 - glinidy (nesulfonylureová sekretagoga).
- inzulínové senzitivizéry**, snižující inzulínovou rezistenci (zvyšující citlivost periferních tkání na inzulín):
 - metformin (jediný zástupce biguanidů)
 - glitazony (deriváty TZD).
- ostatní**:
 - inhibitory α -glukosidáz (dočasně blokující štěpení disacharidů ve střevě).

Tabulka 1. Perorální antidiabetika

1) deriváty sulfonylurey (1957)
2) deriváty biguanidů: metformin (1957)
3) inhibitory α -glukosidáz (1990)
4) glitazony (deriváty TZD) (1997)
5) „krátká/rychlá“ sekretagoga (1998) (nesulfonylureová) – glinidy
6) gliptiny (2007)

Nově se vytváří skupina inkretinových zvyšovačů, které zvyšují hladiny GLP-1 tím, že dočasně blokují jejich degradační enzymy dipeptidylpeptidázy-4. Do inkretinové skupiny hypoglykemizujících léků patří také *inkretinová mimetika*, látky, které jsou agonisty glukagon-like peptidových receptorů. Tato antidiabetika je však nutné podávat injekčně (subkutánně), proto je mezi PAD neuvádím.

V minulosti bylo hlavním požadavkem na účinné perorální antidiabetikum snižování zvýšených hladin krevního cukru. V dnešní době, kdy již máme podrobnější znalosti o etiopatogenezi DM 2. typu a nové poznatky o rizikových faktorech rozvoje cévních komplikací, vybíráme ze skupiny PAD podle několika dalších kritérií:

Významné snížení hyperglykemií

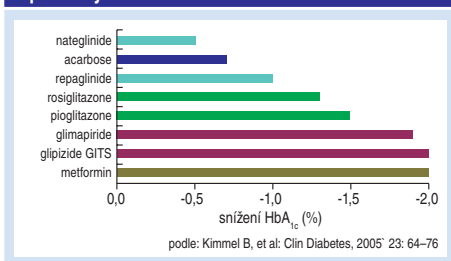
Kimmel v roce 2005 porovnával výsledky studií zaznamenávajících pokles hladin HbA_{1c} při terapii různými PAD v porovnání s placebem (obrázek 5). Metformin a SU-PAD (glipizid, glimepirid, gliklazid) dosáhly podobného zlepšení kompenzace diabetu. Obdobných závěrů se dopracovala řada dalších (menších i rozsáhlejších, retrospektivních i prospektivních) studií a šetření.

Pokud jde o deriváty TZD, je nutné mít na paměti, že jejich plný hypoglykemizující účinek se projeví až po přibližně 3 měsících podávání.

Dlouhotrvající nezměněný účinek

U derivátů SU je známé nejenom primární selhání léčby, ale také sekundární selhání, kdy po určitém několikaměsíčním až několikaletém úspěšném podávání těchto antidiabetik dochází opět ke zhoršování kompenzace DM (zvyšování hladin HbA_{1c}). Příčinou může být jednak nedostatečné ovlivnění přitomné inzulínové rezistence, či její prohlubování nebo postupné snižování schopnosti B-buněk reagovat na podnět SU PAD zvyšováním sekrece inzulínu. Chronická léčba **SU PAD** může otupit akutní odpověď B-buněk na SU (down regulace SUR1 receptorů?) a vyvolávat postupnou desenzitizaci inzulín-uvolňujícího efektu těchto antidiabetik (inzulínových sekretagog). Nižší riziko sekundárního selhání mají SU-PAD s kratším poločasem (gliklazid + glimepirid).

Obrázek 5. Perorální antidiabetika – maximální terapeutický vliv



Chronická hyperglykemie determinuje inzulínovou sekreci (čím vyšší lačná glykemie, tím menší odpověď inzulínové sekrece na nutriční podněty). Hyperglykemie vyšší než 15 mmol/l (některé studie uvádějí než 12) sama inhibuje inzulínovou sekreci (*glukotoxicita*), a hypoglykemizující účinek SU-PAD je tedy limitován:

- hladinou hyperglykemie
- dávkou SU-PAD (nižší dávka je účinnější)
- délkou podávání SU-PAD.

Léčba **metforminem** v indikovaných případech není spojena s pravým selháním této léčby (ani primárním, ani sekundárním) – dlouhodobý hypoglykemizující účinek metforminu je jednoznačně prokázán. Hypoglykemizující účinek metforminu je závislý na dávce (s dávkou se zvyšuje). Metformin má být proto podáván nemocným i nadále v kombinaci s ostatními PAD nebo inzulínem, pokud monoterapií metforminem nelze dosáhnout doporučených cílových hladin krevního cukru.

U glitazonů a glinidů chybějí klinické zkušenosti podávání těchto léků v monoterapii a zatím není dokumentováno, zda jejich působení má dlouhotrvající nezměněný účinek.

Pozitivní (neutrální) ovlivnění BMI

Přibývání na hmotnosti vlivem antidiabetické léčby je nežádoucím vedlejším účinkem, který může být následně provázen prohloubením inzulínové rezistence a ve svém důsledku může být překážkou v docílení uspokojivé kompenzace diabetu. Nejčastěji provází zvyšování hmotnosti léčbu sulfonylureovými deriváty, méně glinidy. Velkým dílem se na tomto nepříjemném průvodním jevu léčby SU-PAD podílí zvýšení uvolňování inzulínu do krevního řečiště, které je provázeno zvýšeným rizikem hyperglykemií (a jejich nutným „zajídáním“) a častěji i zvýšenou chutí k jídlu.

Léčba deriváty thiazolidindionů bývá také provázena zvyšováním BMI způsobeném jednak zadržováním tekutin (vznik otoků), jednak redistribucí tukové tkáně z abdominální oblasti do periferní subkutánní oblasti. Diskutována je otázka: jakým mechanismem metformin snižuje hmotnost? Nabízí se několik aspektů:

- snížení IR je současně provázeno snížením hyperinzulinemie
- metformin má mírný anorektický účinek
- absence hyperglykemií při léčbě metforminem znamená i absenci přidatných jídel.

Nejpříznivější je v tomto ohledu podávání metforminu, který na BMI působí buď neutrálně, nebo vede ke snížení hmotnosti.

Minimální riziko hypoglykemií

Průběh hypoglykemických epizod vyvolaných perorálními antidiabetiky sulfonylureového typu je odlišný od hypoglykemií při léčbě inzulínem. Z perorálních antidiabetik jsou rizikem vzniku hypoglykemií inzulínová sekretagoga. Jde o látky, které podporují urychlené vyplavování již preformovaného inzulínu ze sekrečních granul B-buněk pankreatických ostrůvků. Podmínkou jejich působení je tedy ještě zachovalá endogenní tvorba inzulínu. Výsledky studií, které srovnávaly varovné příznaky a průběh hypoglykemií mezi osobami s DM 1. typu (léčených inzulínem) a DM 2. typu léčených PAD – inzulínovými sekretagogy, potvrdily některé významné odlišnosti. Na těchto rozdílech se nepodílí pouze odlišné hypoglykemizující léky, ale také věk nemocných. U diabetiků 2. typu, kteří jsou v průměru významně starší než diabetici 1. typu, bývají varovné symptomy mírnější intenzity. Často se objevují nespecifické a netypické reakce jako neadekvátní jednání, zmatenost, slabost, ospalost, zpomalené reakce. Odpověď kontraregulačních hormonů je u starších jedinců oslabená, a významně se tak podílí na riziku hypoglykemií. Snížená bývá i schopnost nejen hypoglykémii rozpoznat, ale také včas zabránit jejímu prohlubování (požití jídla, sladkého nápoje či cukru). Akutně vzniklá hypoglykemie může u starších diabetiků provokovat poruchy srdečního rytmu nebo vést k přechodné hemiplegii. Opakované nebo protrahované hypoglykemie mohou způsobit i trvalé poruchy kognitivních funkcí, které bývají nesprávně připisovány vlivu věku a aterosklerotických změn.

Zvláštní pozornost je u starších diabetiků potřeba věnovat lékovým interakcím, protože tyto nemocní jsou často polymorbidní a užívají řadu dalších léků, které zvyšují hypoglykemizující účinek SU-PAD (kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika, sulfonamidy, fibráty a inhibitory monoaminoxidázy). Pozornost bychom měli věnovat také současné léčbě ACE inhibitory.

Ze sulfonylureových derivátů jsou nejčastější hypoglykemie při podávání glibenklamidu, ale důvodem může být mimo nejsilnějšího hypoglykemizujícího účinku tohoto dlouze působícího SU-PAD spíše skutečnost, že i v současné době jde o nejrozšířenější používaný SU derivát. Z publikovaných studií a šetření vyplývá, že nejnižší riziko hypoglykemií vykazuje léčba glitazidem a glimepiridem.

První pomoc při hypoglykémii vyvolané deriváty SU je podobná jako při léčbě inzulínem (sladké jídlo, nápoj). Pokud je nemocný v bezvědomí, pak je namístě i.v. podaná glukóza, která má ale odlišné schéma od podávání diabetikům 1. typu.

Především u SU derivátů s dlouhým poločasem účinku je nutné pamatovat na riziko opakování poklesu glykemií a protrahovaného průběhu hypogly-

kemie, protože hypoglykemizující lék zůstává dlouho v organizmu a riziko hypoglykemie mizí až po jeho eliminaci. U diabetiků 2. typu léčených SU-PAD je při hypoglykémii kontraindikován glukagon. Podání glukagonu je neúčinné po delším lačnění či hladovění (častá příčina hypoglykemií u diabetiků 2. typu), kdy jsou vyčerpány zásoby glykogenu.

Minimální vedlejší účinky (závažné)

Ze závažných vedlejších účinků je to u sulfonylureových derivátů **hypoglykemie** a u metforminu **laktacidóza** (LA) a laktacidotické kóma (LAK). Jako u většiny jiných léků, také u PAD záleží výskyt závažných vedlejších účinků na správné indikaci léku a především na dodržování kontraindikací!

O závažné komplikaci léčby SU PAD je podrobněji uvedeno v odstavci o **hypoglykémii**. Zmíním se tedy pouze o laktacidóze.

Systematický „COCHRAN“ přehled (Cochranova databáze) ukázal, že léčba metforminem není provázena zvýšeným rizikem laktacidózy, pokud jsou správně dodržována kontraindikační kritéria.

Studie COSMIC byla paralelní, otevřená, randomizovaná studie trvající 1 rok, která srovnávala výskyt závažných vedlejších účinků a příhod u 7227 diabetiků 2. typu léčených metforminem nebo deriváty SU. Incidence jakýchkoli závažných vedlejších účinků byla u skupiny léčené SU 11,0 % a metforminem 10,3 %. Srovnatelné byly také výskyty úmrtí během studie (SU: 1,3 a metformin: 1,1 %) a nutnost hospitalizace (SU: 10,4 a metformin: 9,4 %). Laktátová acidóza se nevyskytla ani v jednom případě.

Publikované kazuistiky o LAK u diabetiků léčených metforminem ukazují, že v běžné praxi je nejčastější příčinou této život ohrožující situace selhání ledvin. Laktátová acidóza se může vyvinout při všech akutních stavech spojených s hypotenzí a hypoxií a pokud jde o diabetika užívajícího metformin, může tato léčba přispívat k rozvoji LA inhibicí trikarboxylového cyklu či oxidativní fosforylace v mitochondriích.

Absolutní kontraindikací léčby metforminem je a) chronická renální insuficience s glomerulární filtrací nižší než 40 ml/min. (podle některých autorů nižší než 50), b) chronické srdeční selhávání NYHA III a IV. Důležité je vysazení metforminu 2 dny před plánovaným kontrastním rentgenovým vyšetřením nebo chirurgickým zákrokem.

U derivátů thiazolidindionů již je zmíněné riziko otoků, které ale může precipitovat srdeční selhání u osob s již známým i nepoznaným mírným stupněm srdečního selhávání. Toto závažné vedlejší působení glitazonů si vynutilo úpravu doporučovaných kontraindikací jejich předepisování právě s ohledem na přítomné známky srdečního selhávání. Další vedlejší nežádoucí účinek glitazonů, na který upo-

zorňují některé recentní práce, je zvýšení zlomenin kostí u žen. Také tato nová situace potřebuje další zkoumání a studie zaměřené i tímto směrem.

Pozitivní ovlivnění rizika KV komplikací

Sulfonylureové deriváty byly dříve obviňovány ze zvýšeného rizika manifestace kardiovaskulárních (KV) komplikací. I v současné době se objevují práce ukazující na vyšší výskyt chronických makroangiopatických komplikací u diabetiků 2. typu léčených SU PAD. Nicméně, často jde o srovnávání s metforminem (nikoliv placebem) a často je prokazován významný rozdíl v riziku podle použitých derivátů SU. Je prokázáno, že nejnižší KV riziko vykazuje glimepirid a glitazid. Díky jejich odlišnosti vazby na SU receptory se dokonce uvádí, že tyto dva preparáty mají ve srovnání s glibenklamidem, glipizidem a tolbutamidem spíše kardioprotektivní účinek. Vazba na SU receptory v myokardu a stěnách cév (SUR 2A a 2B) je významně slabší u glitazidu a glimepiridu ve srovnání s ostatními SU PAD a studie dokladují nižší riziko vzniku infarktu myokardu při léčbě těmito dvěma sulfonylureovými deriváty.

Výsledky studií, které dávají podklady pro Evidence Based Medicine (medicínu založenou na důkazech), přinesly **silný** důkaz o vazoprotektivním efektu **metforminu** a snížení KV rizika u DM 2. typu, který je nezávislý na hypoglykemizujícím účinku (na rozdíl od účinku SU a inzulínu). Léčba metforminem má příznivý ochranný vliv proti poškození endotelálních buněk. Metformin v podstatě chrání lidské endotelální buňky před poškozením hyperglykemií. Opakovaně je prokazováno i antioxidační působení metforminu.

Ve studii UKPDS bylo prokázáno, že nemocní léčení metforminem a dosahující přísnou kompenzaci DM měli o 32 % nižší riziko vývoje jakékoliv diabetické komplikace ve srovnání s nemocnými léčenými dietou a SU deriváty. Při stejné úrovni kompenzace DM měla skupina nemocných léče-

Tabulka 2. Možnosti antiaterogenního účinku metforminu

následek snížení glykemií
↓ hyperglykemie
↓ inzulínové rezistence
↓ hyperinzulinemie
nezávisle na snížení glykemií
↓ BMI (viscerální tuková tkáň)
ovlivňuje dyslipidemii (↓ VLDL-TAG, LDL-cholesterol)
↓ prozánětlivých cytokinů (CRP, PAI-1)
↓ fibrinogenu, agregace destiček, ↑ fibrinolýzy
↓ adheze monocytů k endotelu
↓ proliferace hladkých svalových buněk cévní stěny
↑ vazodilatace závislé na endotelu
↓ prostupnosti cév, ↑ nutritivního krevního průtoku
↓ neovaskularizace
↓ oxidativního stresu

Tabulka 3. Jak splňují jednotlivá PAD současné požadavky na působení perorálních antidiabetik (shrnutí)?

	SU	metformin	glitazony	glinidy
významné snížení hyperglykemií	+++	+++	++	+
dlouhotrvající nezměněný účinek	++	+++	?	?
pozitivní (neutrální) ovlivnění BMI	–	+	–	?
minimální riziko hypoglykemií	–	+++	+	?
pozitivní ovlivnění rizika KV komplikací	?	+++	+	?

ných metforminem významněji snížené riziko KV komplikací ve srovnání se skupinami léčenými SU nebo inzulinem a skupina diabetiků léčených metforminem vykazovala o 36 % nižší mortalitní riziko než v ostatních léčených skupinách. V tabulce 2 jsou uvedeny prokázané možnosti mechanismů, které se podílejí na snižování rizika KV chorob u diabetiků 2. typu léčených metforminem.

Glitazony účinně zlepšují následky tradičních rizikových faktorů syndromu inzulínové rezistence. Je prokázáno jejich snížení hyperglykemie, hyperlipoproteinemie, mikroalbuminurie, C-reaktivního proteinu a hypertenze. To vše znamená potenciální benefit na KV riziko. Zatím ale chybí přímé důkazy o antiaterogenním působení glitazonů a otázku snížení KV rizika mohou prokázat jedině rozsáhlejší a dlouze trvající studie či sledování.

Tabulka 3 uvádí v přehledu srovnání účinku jednotlivých PAD podle současných požadavků, které pro léčbu těmito léky vyžadujeme.

Gliptiny – inhibitory DPP-4

Látky, které dokáží reverzibilně inhibovat de-gradační účinek serinových proteáz = enzymů, které velmi rychle inaktivují působení vyplaveného glukagon-like peptidu 1 (GLP-1), působí jako inkretinové „zvýšovače“ a souhrnně se jim říká gliptiny. Zvyšují a prohlubují hladiny aktivního GLP-1, které bývají u diabetiků 2. typu snižované. V současné době a na základě zatím dostupných klinických studií jsou inhibitory DPP-4 pokládány za slibnou novou třídu

PAD (sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin a další). Předností léků této skupiny je mimo zvýšení sekrece inzulínu současně i potlačení zvýšené sekrece glukagonu, zlepšení jak glykemie nalačno, tak i po jídle, jejich neutrální vliv na hmotnost a velmi dobrá snášenlivost této léčby. V tabulce 4 jsem se pokusila shrnout, jak pravděpodobně mohou léky této nové

Tabulka 4. Jak splňují gliptiny současné požadavky na perorální antidiabetika?

významné snížení hyperglykemií	ANO
dlouhotrvající nezměněný účinek	chybí důkazy
pozitivní (neutrální) ovlivnění BMI	ANO: neutrální
minimální riziko hypoglykemií	ANO
minimální vedlejší účinky (závažné)	ANO
pozitivní ovlivnění rizika KV komplikací	chybí důkazy

skupiny PAD splnit naše požadavky na působení perorálních antidiabetik.

prof. MUDr. Jindřiška Perušičová, DrSc.
Diabetologické centrum FN v Motole a 2. LF UK
V úvalu 84, 150 18 Praha 5
e-mail: jindra.perusicova@lfmotol.cuni.cz

Literatura

1. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. World Health Organization, Geneva, 1999.
2. Goldstein J. Clinical translation of "a diabetes outcome progression trial" – ADOPT (Appropriate Combination Oral Therapies in Type 2 diabetes). J Clin Endocrinol Metab, 2007; 92: 1226–1228.
3. IDF clinical guidelines task force. Global guidelines for type 2 diabetes: recommendation for standard, comprehensive and minimal care. Diabet Med, 2006; 23: 579–593.
4. Johnson JA, Simpson SH, Toth EL, et al. Reduces cardiovascular morbidity and mortality associated with metformin use in subjects with type 2 diabetes. Diabet Med 2005; 22: 497–505.
5. Johnson JA, Majumdar SR, et al. Decreased mortality associated with the use of metformin compared with sulphonylurea monotherapy in type 2 diabetes. Diabetes Care 2003; 26(1): 243–244.
6. Nathan DM, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. Diabetologia, 2006; 49: 1711–1721.
7. Pelikánová M. Sulfonylureová perorální antidiabetika, In: Diabetologie 2007, edit: J. Perušičová, Triton Praha 2007: 37–68.
8. Perušičová J. Metformin-jeho úloha jako perorálního antidiabetika v novém tisíciletí. In: Diabetologie 2006, edit: J. Perušičová, Triton Praha 2006: 11–78.
9. Perušičová J. Léčba obézních pacientů perorálními antidiabetiky. Medinews 2003; 1: 178–181.
10. Piňhová P. Thiazolidindiony – rozkvet a soumrak nové skupiny perorálních antidiabetik, In Diabetologie 2007, edit: J. Perušičová, Triton Praha 2007: 37–68.
11. Rosenberg DE, Jabour SA, Goldstein BJ. Insulin resistance, diabetes and cardiovascular risk: approaches to treatment. Diabetes Obes Metab 2005; 7: 642–653.
12. Saenz A. Metformin monotherapy for type 2 diabetes. The Cochrane Database of System Rev 2005; 3: CD002966.
13. Salpeter S, Greyber E, Paternak G, Salpeter E. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med 2003; 163: 2594–2602.
14. Škrha J, et al. Endothelial function and oxidative stress are changed by metformin in type 2 diabetes. Diabetologia 2005; 48 (Suppl. 1): 278.
15. UKPDS 28. A randomized trial of efficacy of early addition of metformin in sulphonylurea-treated type 2 diabetes. Diabetes Care 1998; 21: 87–92.
16. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). The Lancet 1998; 352: 854–89–65.
17. Vitale C et al. Metformin improves endothelial function in patients with metabolic syndrome. J Intern Med 2005; 258 (3): 250–256.
18. Wulfele MG, Kooy A, de Zeeuw D, et al. The effect of metformin on blood pressure, plasma cholesterol and triglycerides in type 2 diabetes mellitus: a systematic review. Br J Clin Pharmacol 2002; 53: 549P–550P.