

Gliklazid MR a jeho účinky v prevenci rozvoje cévního postižení u diabetu

MUDr. Marek Honka

Interní klinika FN Ostrava

Článek předkládá přehled výzkumu zabývajícího se působením gliklazidu MR v řadě aspektů patofyziologie cévních změn u diabetu. Účinnost tohoto preparátu je ověřena dlouhodobým využitím v klinické praxi, ovšem gliklazid MR má jisté výjimečné farmakologické vlastnosti a hemovaskulární a antioxidační působení, kterými se liší od ostatních zástupců skupiny derivátů sulfonylurey. Vznik vaskulárního postižení u diabetu je komplexní proces zahrnující řadu rozdílných, ale vzájemně propojených složek, např. oxidační stres a endotelovou dysfunkci lze příznivě ovlivnit léčbou gliklazidem nezávisle na zlepšení kompenzace diabetu. Spolu s nízkým potenciálem pro vznik hypoglykemií daným příznivými farmakodynamickými parametry gliklazidu MR mohou být takto vysvětleny pozitivní kardiovaskulární výsledky dosažené v klinických studiích, zejména v projektu ADVANCE.

Klíčová slova: diabetes mellitus, gliklazid MR, oxidační stres, vaskulární komplikace.

Gliclazide MR and its effects in preventing the development of vascular complications in diabetes

The paper presents an overview of the research dealing with the effects of gliclazide MR in a number of aspects of the pathophysiology of vascular changes in diabetes. The efficacy of this agent has been demonstrated by long-term use in the clinical practice; however, gliclazide MR has certain exceptional pharmacological properties and haemovascular and antioxidative effects which distinguish it from the other agents of the class of sulfonylurea derivatives. The development of vascular complications in diabetes is a complex process involving a number of different but interrelated components, e.g. oxidative stress and endothelial dysfunction can be favourably affected by treatment with gliclazide independently of improved diabetes compensation. In addition to the low potential for the development of hypoglycaemias due to the favourable pharmacodynamic parameters of gliclazide MR, the positive cardiovascular outcomes reported in clinical trials, particularly in the ADVANCE project, may be explained in this way.

Key words: diabetes mellitus, gliclazide MR, oxidative stress, vascular complications.

Gliklazid svou vazbou na SUR-1 receptor draslíkového kanálu stimuluje sekreci inzulínu z β -buněk Langerhansových ostrůvků a následně inzulín uvolněný do krevního řečiště působí snížení glykémie. Gliklazid MR v klinických studiích prokázal účinnost nejen v monoterapii, ale i při podávání v kombinaci s metforminem nebo akarbózou. V těchto studiích bylo dosaženo snížení HbA_{1c} o 1–1,3 % po 6 měsících léčby.

Z farmakologického hlediska má mezi deriváty sulfonylurey gliklazid MR několik výjimečných vlastností:

1. Farmakokinetiku a farmakodynamiku
 - a) nepřítomnost aktivního metabolitu
 - b) relativní bezpečnost použití při renální insuficienci
 - c) specifické parametry vazby na receptor SUR-1
 - d) nízkou afinitu k receptorům SUR-2A a SUR-2B v jiných tkáních
2. Hemovaskulární účinky
3. Antioxidační působení

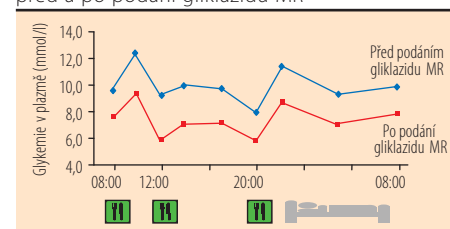
Ad 1) V preparátu je použita hydrofilní matrice, která zajišťuje modifikaci uvolňování molekul gliklazidu v čase. Tato galenická forma umožňuje

nejen podávání Diaprelu 1x denně nejčastěji při snídani, ale navíc i vytváří profil hladiny aktivní substance nejvyššími hodnotami, a tedy i účinkem v období 6–12 hodin po podání, což zajišťuje spolehlivě ovlivnění hyperglykémie po jídlech a mezi jídly, zatímco přes noc relativní pokles účinku brání vzniku hypoglykémie (1). Tento příznivý farmakokinetický parametr byl potvrzen v klinické studii u osob s diabetem 2. typu doposud léčených pouze dietou nebo v kombinaci s PAD. Byly sledovány glykemické profily a celková kompenzace diabetu před a po 10 týdnech podávání gliklazidu MR podávaného 1x denně v době snídane. Byl pozorován významný pokles plazmatických hladin glukózy ve všech bodech denního profilu (2) (viz obrázek).

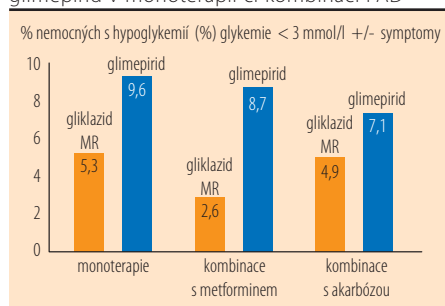
Ad 1a) Nepřítomnost aktivních metabolitů gliklazidu se v klinické praxi projevuje nižším potenciálem ke vzniku hypoglykemií ve srovnání s jinými deriváty sulfonylurey, které mají své aktivní metabolity. Tato skutečnost byla pozorována i v běžné ambulantní praxi v rámci studie GUIDE, která přímo srovnávala dva moderní preparáty ze skupiny derivátů sulfonylurey gliklazid MR a glimepirid. Do této studie bylo

zařazeno 845 nemocných s diabetem 2. typu a tyto osoby byly randomizovány v poměru 1:1 k léčbě gliklazidem MR nebo glimepiridem, buď v monoterapii, nebo v kombinaci s metforminem či inhibitorem α -glukosidázy po dobu 27 týdnů s cílem dosáhnout kompenzace diabetu vyjádřené $HbA_{1c} < 7\%$ (dle DCCT). Oba deriváty se ukázaly jako stejně účinné ve smyslu redukce HbA_{1c} (pokles HbA_{1c} z 8,4 % na 7,2 % ve větvi léčené gliklazidem MR; z 8,2 % na 7,2 % ve větvi léčené glimepiridem). Významný rozdíl mezi léčebnými větvemi byl ovšem v incidenci hypoglykemií. Epizody specifikované poklesem glykémie pod 3 mmol/l byly ve významně nižší frekvenci ve skupině léčené gliklazidem (3,7 % osob) ve srovnání se skupinou léčenou glimepiridem (8,9 % osob) (3).

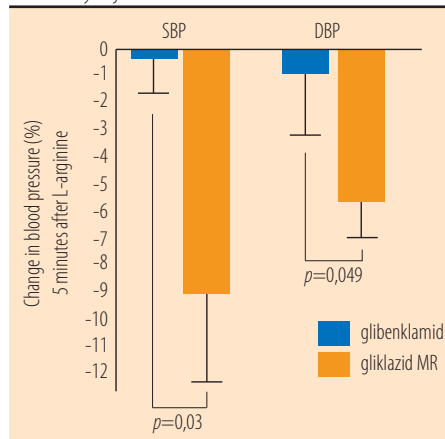
Obrázek 1. Srovnání profilu glykemií v plazmě před a po podání gliklazidu MR



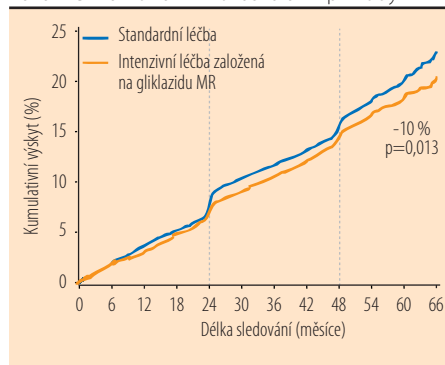
Obrázek 2. Srovnání četnosti potvrzených hypoglykemií ve studii GUIDE gliklazid MR vs. glimepirid v monoterapii či kombinaci PAD



Obrázek 3. Gliklazid MR na rozdíl od glibenklamidu zvyšuje vazodilataci závislou na endotelu



Obrázek 4. Kombinovaný primární endpoint. Závažné makro- a mikrovaskulární příhody



Ad 1b) Gliklazid je metabolizován převážně játry a vylučován močí. V moči nacházíme méně než 1 % v nezměněné formě a v plazmě bylo detekováno 7 metabolitů gliklazidu, ale z nich není metabolicky aktivní. Farmakokinetika gliklazidu MR byla ověřována i u nemocných s mírnou a středně závažnou renální insuficiencí (clearance kreatininu 20–80 ml/min.) a farmakokinetické parametry nebyly renální insuficiencí testovaných osob výrazněji ovlivněny, proto není potřebná redukce dávkování gliklazidu MR u osob s výše uvedenými hodnotami renálních funkcí a totéž platí i pro osoby vyššího věku, proto lze tento preparát podávat bez ohledu na věk nemocného (1).

Ad 1c) Vazba gliklazidu k sulfonylureovému receptoru β buňky se odlišuje od ostatních sub-

stancí ve skupině svou reverzibilitou. Míra reverzibility vazby derivátů sulfonylurey na receptor SUR-1 je ovlivněna chemickou strukturou molekul a v tomto kontextu hraje roli přítomnost či nepřítomnost benzamidové skupiny. Léčiva, která tuto strukturu obsahují (glimepirid, glibenklamid), se mohou vázat k SUR-1 na dvou odlišných místech, což snižuje pravděpodobnost spontánního rozvolnění vazby. Naopak molekula gliklazidu bez této chemické struktury se váže volně reverzibilním způsobem a tak působí uzavření kaliového kanálu a stimulaci sekrece inzulinu po kratší dobu, která nepůsobí vyčerpání β buňky.

Nižší zátěž β buňky při léčbě gliklazidem ve srovnání s jinými deriváty sulfonylurey se promítá do příznivých výsledků ve smyslu dlouhodobé účinnosti gliklazidu. Jedním z možných parametrů užívaných k určení selhání terapie pomocí derivátu sulfonylurey je doba do zahájení léčby inzulinem u osob s diabetem 2. typu. Tento ukazatel byl použit ve studii srovnávající gliklazid s glibenklamidem. Retrospektivně bylo zjištěno, že osoby léčené gliklazidem ($n = 106$) v monoterapii a nebo s dalšími perorálními antidiabetiky dospěly k léčbě inzulinem významně později (14,5 let léčby) než osoby léčené pomocí glibenklamidu (8 let léčby) (4). Vhodná kinetika vazby na receptor SUR-1 (rychlé navázání na receptor a krátké trvání vazby vedoucí k omezení nadměrné stimulace a menší míře zbytečného vyčerpání β buněk) a protektivní působení antioxidační aktivity gliklazidu (viz níže) se pravděpodobně podílelo na delší efektivitě gliklazidu ve srovnání s glibenklamidem.

Ztráta 1. fáze inzulinové sekrece je známou charakteristikou již časného stadia diabetes mellitus 2. typu a v případě jejího obnovení dochází ke zlepšení postprandiálních glykemií a poklesu množství inzulinu secernovaného v rámci 2. fáze inzulinové sekrece. V clampových studiích u osob s diabetem 2. typu a výzkumu prováděném na izolovaných perfundovaných pankreattech bylo pozorováno zesílení 1. fáze inzulinové sekrece a normalizace 2. fáze inzulinové sekrece pomocí gliklazidu MR (5, 6). Jiné deriváty sulfonylurey, zejména glibenklamid svým účinkem generují opožděnou monofázickou sekreční odpověď a vedou k nežádoucímu vzestupu hmotnosti na podkladě nepatřičného hyperinzulinizmu. Sekrece inzulinu indukovaná podáváním gliklazidu vede k nižšímu riziku hypoglykemií a minimálnímu vzestupu hmotnosti.

Ad 2) Hemovaskulární účinky gliklazidu MR
Účinky gliklazidu na proces trombózy byly sledovány v několika studiích, v nichž bylo zjiš-

těno jeho působení na snížení markerů aktivity destiček: β tromboglobulinu a tromboxanu B_2 (7). Dále byla prokázána zvýšení fibrinolytické aktivity endotelu a zvýšení aktivity tkáňového aktivátoru plazminogenu ve vztahu ke hladinám inhibitoru-1 aktivátoru plazminogenu (8). Všechny tyto uvedené procesy působí omezení procesu mikrotrombózy.

Gliklazid MR a jeho působení v rámci ochrany před oxidačním stresem

Osoby s diabetem 2. typu jsou vystaveny chronickému oxidačnímu stresu podmíněnému hyperglykemií a zvýšenými hladinami volných mastných kyselin, které přispívají k tvorbě reaktivních forem kyslíku, které následně poškozují molekuly bílkovin a nukleových kyselin.

β buňky jsou zvláště citlivé na negativní působení oxidačního stresu ve srovnání s ostatními tkáněmi. Tato citlivost je podmíněna relativně nízkou expresí antioxidačních enzymů v β buňkách, což souvisí fyziologicky s regulací syntetických procesů spojených s tvorbou inzulinu. Již u osob s porušenou glukózovou tolerancí je pozorováno snížení počtu β buněk a působení oxidačního stresu v souvislosti s hyperglykemií nadále urychluje apoptózu β buněk a přispívá tak k progresivnímu zhoršení sekrece inzulinu.

Molekula gliklazidu obsahuje specifickou cyklickou strukturu amino-azabicyklo-oktan, který je navázán na hydrazidovou skupinu sulfonylurey. Tato heterocyklická struktura má schopnost vychytávat reaktivní formy kyslíku, a proto může mít molekula gliklazidu ochranný vliv před oxidačním stresem (9). Tato hypotéza byla potvrzena výsledky několika studií. Studie provedená in vitro, srovnávající účinek gliklazidu a glibenklamidu na přežití β buněk vystavených oxidačnímu stresu (navozenému přidáním H_2O_2) ukázala, že gliklazid zajišťoval vyšší míru ochrany vyjádřenou 55,9 % přežitím β buněk oproti 30 % přežití u glibenklamidu (10). Další studie posuzovala sekreční kapacitu inzulinu při inkubaci β buněk s glibenklamidem a gliklazidem. V kulturách s přidáním glibenklamidem docházelo k vyšší míře apoptózy β buněk, naopak v kulturách s přidáním gliklazidu byly patrné nižší hladiny markerů oxidačního stresu a vyšší sekreční kapacita inzulinu. Lze tedy dovozovat, že příznivý vliv gliklazidu na sekreci inzulinu a apoptózu β buněk souvisí s antioxidačními vlastnostmi této molekuly (11). Antioxidační účinky několika derivátů sulfonylurey byly srovnávány v in vitro studii využívající krevní vzorky odebrané nemocným s diabetem 2. typu a zdravým probandům. Tyto

vzorky byly doplněny vždy o 1 μmol gliklazidu MR, glimepiridu, glibenklamidu, tolbutamidu a glipizidu a následně byla měřena celková antioxidační kapacita plazmy a citlivost LDL částic k oxidaci. Výsledky jednoznačně odhalily rozdíly mezi deriváty sulfonylurey ve smyslu jejich antioxidačních vlastností. Jen gliklazid MR významně zvyšoval odolnost LDL částic k oxidaci. Podobně jen u gliklazidu byla významně zvýšena celková plazmatická antioxidační kapacita z $1,09 \pm 0,11$ mmol/l na $1,23 \pm 0,11$ mmol/l ($p < 0,01$). Získané výsledky byly potvrzeny v paralelní in vivo studii trvající 10 měsíců u 62 osob s diabetem 2. typu. Tyto osoby podstoupily vyšetření oxidačních parametrů krve před zahájením léčby gliklazidem a po 4 a 10 měsících léčby gliklazidem. Výsledné změny v oxidačních parametrech (zvýšení celkové plazmatické antioxidační aktivity, hladiny thiolů a superoxid-dismutázy, pokles hladiny isoprostanů) naznačovaly, že gliklazid působil ve smyslu vychytávání reaktivních forem kyslíku, což je mezi deriváty sulfonylurey unikátní vlastnost. Autoři studie uvedli, že tyto specifické účinky pravděpodobně souvisí s molekulární strukturou gliklazidu a mohou mít klinický korelát v prevenci vaskulárních komplikací (12).

Působení gliklazidu na endotelovou dysfunkci

Účinky gliklazidu na antioxidační parametry a vazodilataci závislou na endotelu byly hodnoceny u 30 osob s diabetem 2. typu v randomizované, zaslepené kontrolované studii s glibenklamidem trvající 12 týdnů. V rámci protokolu studie byly před a po léčbě hodnoceny hladiny lipoperoxidů, antioxidační parametr vychytávání radikálů (TRAP) a odezva krevního tlaku na podaný L-arginin (přirozený prekurzor oxidu dusnatého). Vstupní antropometrické a metabolické parametry byly u pacientů obou skupin podobné a totéž platilo o vstupních hodnotách krevního tlaku u obou skupin, a to i po podání L-argininu. Po 12 týdnech léčby byly ve skupině osob léčených gliklazidem pozorovány významně nižší hladiny lipoperoxidů ($13,3 \pm 3,8$ $\mu\text{mol/l}$ vs. $19,2 \pm 4,3$ $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,0001$) a významně vyšší hodnoty TRAP ($1155,6 \pm 143,0$ $\mu\text{mol/l}$ vs. $957,7 \pm 104,3$ $\mu\text{mol/l}$; $p = 0,0001$) ve srovnání s glibenklamidem. Podávání gliklazidu vedlo k významnému poklesu systolického ($p = 0,0199$) i diastolického ($p = 0,0019$) krevního tlaku za 5 minut po podání L-argininu intravenózně, zatímco u osob léčených glibenklamidem nedošlo k žádné změně systolického krevního tlaku (13). Výsledky této studie na klinické úrovni potvrzují velmi úzký vztah oxidačního stresu k rozvoji

endotelové dysfunkce. Endotelová dysfunkce je navozena snížením dostupnosti oxidu dusnatého při jeho likvidaci superoxidovým radikálem a přeměnou na peroxynitritový radikál (14). Zvýšení kapacity antioxidačních mechanismů gliklazidem vedlo pravděpodobně k vzestupu hladiny oxidu dusnatého v endotelu, jehož působení bylo detekováno pomocí vazodilatace indukované L-argininem.

Antiaterogenní účinky gliklazidu

Zvýšená míra oxidačního stresu a procesu glykace pozorované u nemocných s diabetem významně přispívají ke vzniku diabetické makroangiopatie. Gliklazid mimo své účinky snižující hladinu glykemie působí jako scavenger reaktivních forem kyslíku, což umocňuje jeho pozitivní působení na tkáň cévních stěn a tak omezuje rozvoj kardiovaskulárních komplikací. Studie hodnotící ultrazvukem šíři intimy a medie na karotických arteriích sledovala osoby s diabetem 2. typu před léčbou a po 3leté periodě podávání gliklazidu. Před vlastním zahájením studie zařazené osoby používaly různé deriváty sulfonylurey v monoterapii nebo v kombinaci s metforminem. Podávání gliklazidu nebo metforminu vedlo k významnému ($p < 0,05$) a nezávislému omezení progresu šíře intimy a medie ve srovnání s glibenklamidem. Autoři studie uvedli, že antiaterogenní účinek metforminu může souviset s jeho účinkem na fibrinolýzu a jeho schopností omezit produkci reaktivních forem kyslíku, zatímco u gliklazidu je antiaterogenní účinek odvozen od schopnosti vychytávat volné radikály a bránit agregaci destiček (15).

Výsledky léčby gliklazidem se promítly do jeho zařazení jako základní modality léčby v intenzivní větvi studie ADVANCE, jejímž cílem bylo zjistit, zdali těsnější kompenzace diabetu (s dosažením hladin $\text{HbA}_{1c} < 7\%$ dle DCCT) povede ke snížení rizika vaskulárních komplikací u osob s diabetem 2. typu. Do této studie bylo zařazeno 11 400 osob, které byly sledovány po dobu 5 let a byl hodnocen vliv redukce krevního tlaku a zlepšení kompenzace diabetu na rozvoj mikro a makrovaskulárních komplikací diabetu. Detaily designu a průběhu studie lze nalézt ve článkách (16, 17).

V intenzivně léčené skupině byla dosažena kompenzace diabetu vyjádřená průměrným $\text{HbA}_{1c} = 6,5\%$ ve srovnání se standardní léčbou diabetu s průměrným $\text{HbA}_{1c} = 7,3\%$. Pomocí intenzivní léčby bylo dosaženo 10% snížení rizika incidence vaskulárních příhod s největším přínosem ve smyslu 21% snížení nefropatie. Vliv na makrovaskulární příhody nebyl mezi sledo-

vanými skupinami statisticky významný, ač byla tendence ke 12% poklesu četnosti kardiovaskulárních úmrtí (18). Výsledky větve intenzivní kompenzace diabetu ve studii ADVANCE naznačují, že současnými léčebnými prostředky lze dosáhnout velmi dobré kompenzace diabetu ($\text{HbA}_{1c} = 6,5\%$) u většiny nemocných i bez výrazného ohrožení pacienta rizikem hypoglykemie. Hlavním přínosem této intervence je snížení rizika nového vzniku či progresu nefropatie. Skutečnost, že progresu albuminurie je těsně asociována se zvýšeným rizikem rozvoje selhání ledvin, vaskulárních příhod a úmrtí osob s diabetem 2. typu, podtrhuje klinický význam těchto výsledků (19). Intenzivní léčba diabetu ve studii ADVANCE byla očekávaně spojena s vyšším výskytem hypoglykemií ve srovnání se standardně léčenou skupinou, ale výskyt těžkých hypoglykemií byl výrazně nižší než v jiných srovnatelných projektech (20, 21), což svědčí pro příznivý bezpečnostní profil gliklazidu MR ve vztahu ke vzniku hypoglykemií.

Nakolik se nízké riziko vzniku hypoglykemických epizod při léčbě gliklazidem MR odráží na jeho kardiovaskulární bezpečnosti a nakolik se podílí jiné výše uvedené účinky, je obtížné přesně definovat, ale data dánského registru sledujícího riziko vzniku infarktu myokardu a úmrtnost 30 dnů po infarktu myokardu u různých forem léčby diabetu potvrdily výjimečné postavení gliklazidu mezi deriváty sulfonylurey právě průkazem nižšího rizika vzniku kardiovaskulárních úmrtí (22).

Závěr

Gliklazid MR je derivátem sulfonylurey, jehož účinnost a bezpečnost byla ověřena již více než dekádu použitím v klinické praxi. Na rozdíl od ostatních zástupců skupiny derivátů sulfonylurey má gliklazid MR některé výjimečné farmakologické vlastnosti, které lze využít v rámci léčby komplexní patofyziologie vaskulárního postižení u diabetu. Výsledky studií je doloženo, že některé procesy zúčastněné na rozvoji vaskulárního postižení, například oxidační stres a endotelovou dysfunkci, lze příznivě ovlivnit léčbou gliklazidem nezávisle na zlepšení kompenzace diabetu.

Literatura

1. Francillard M, Frey N, Paraire M, et al. Pharmacokinetics of DIAMICRON modified release (MR) in 1007 type 2 diabetic patients. J Nutr Health Aging 2001; 5 (Special issue): 14.
2. Guillausseau PJ, Greb WH. 24-hour glycemic profile in type 2 diabetic patients treated with gliclazide modified release once daily. Diabetes Metab 2001; 2: 133–137.
3. Scherthaner G, Grimaldi A, Di Mario U. GUIDE (Glucose control in type 2 diabetes DIAMICRON MR versus glimepiride) study. Eur J Clin Invest 2004; 34: 535–542.

4. Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y, et al. Secondary failure: comparison of period until treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70: 291–297.
5. Hosker JP, Rudenski AS, Burnett MA, et al. Similar reduction of first- and second-phase β -cell responses at three different glucose levels in type 2 diabetes and the effect of gliclazide therapy. *Metabolism* 1989; 38: 767–772.
6. Gregorio F, Ambrosi F, Cristallini S, et al. Therapeutic concentrations of tolbutamide, glibenclamide, gliclazide and glicquidone at different glucose levels: in vitro effects on pancreatic α -cell and β -cell function. *Diabetes Res Clin Practice* 1992; 18: 197–206.
7. Grram J. *Metabolism* 1988.
8. Jennings P, Scott NA, Saniabadi AR, et al. Effects of gliclazide on platelet reactivity and free radicals in type II diabetic patients: clinical assessment. *Metabolism* 1992; 5: 36–39.
9. Scott NA, Jennings PE, Brown J, et al. Gliclazide: a free radical scavenger. *Eur J Pharmacol* 1991; 208: 175–177.
10. Kimoto K, Suzuki K, Kizaki T, et al. Gliclazide protects pancreatic β -cells from damage by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303: 112–119.
11. Del Guerra S, Grupillo M, Masini M. Gliclazide protects human islet β -cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23: 234–238.
12. O'Brien RS, et al. In vitro and in vivo antioxidant properties of gliclazide. *J Diabetes Complications* 2000; 14: 201–206.
13. Fava D, Cassone-Faldetta M, Laurenti O, et al. Gliclazide improves anti-oxidant status and nitric oxide-mediated vasodilation in Type 2 diabetes. *Diabetic Med* 2002; 19: 752–757.
14. Škrha J. Oxidační stres a jeho význam ke komplikacím diabetu. *Interní Med.* 2010; 12(9): 414–418.
15. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R, et al. Metformin of gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47: 1906–1913.
16. ADVANCE Collaborative Group. Study Rationale and Design of ADVANCE: Action in Diabetes and Vascular Disease – Preterax and Diamicron MR controlled Evaluation. *Diabetologia* 2001; 44(9): 1018–1020.
17. Honka M. *Interní Med* 2009.
18. ADVANCE Collaborative Group. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.
19. de Zeeuw D, Remuzzi G, Parving HH, et al. Albuminuria, a therapeutic target for cardiovascular protection in type 2 diabetic patients with nephropathy. *Circulation* 2004; 110: 921–927.
20. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
21. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with Type 2 diabetes. *New. Engl. J. Med* 2009; 360: 129–139.
22. Johnsen SP, Monster TBM, Olsen ML, et al. Risk and Short-Term Prognosis of Myocardial Infarction Among Users of Antidiabetic Drugs. *Am J Ther* 2006; 13: 134–140.

MUDr. Marek Honka

Interní klinika FN Ostrava

17. listopadu 1790, 708 00 Ostrava

marek.honka@seznam.cz
