

Současné poznatky v terapii perorálními antidiabetiky

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D., prof. MUDr. Jaroslav Rybka, DrSc.

Diabetologické centrum KNTB, a.s., Zlín

Léčba pacientů s diabetem 2. typu zahrnuje edukaci se zaměřením na změnu životního stylu, posouzení mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací, normalizaci glykemie, minimalizaci kardiovaskulárních a dalších rizikových faktorů. Většina pacientů s diabetem vyžaduje kontinuální léčbu zvyšující inzulinovou sekreci i senzitivitu a snižující absorpci sacharidů. Iniciální monoterapie selhává u 5–10 % pacientů ročně. Podle analýzy UKPDS 50 % pacientů potřebuje druhé perorální antidiabetikum po třech letech léčby. Zcela nové terapeutické možnosti poskytují inkretiny – inhibitory DPP-4 a agonisté GLP-1 receptoru i glifloziny. Nové vlastnosti především v oblasti prevence nádorových onemocnění jsou přisuzovány terapii metforminem. Další možností léčby je kombinace perorálních antidiabetik i GLP-1 RA s bazálními inzuliny. Diabetes mellitus 2. typu je progredující onemocnění a 75 % pacientů potřebuje k dosažení požadovaných cílů kompenzace kombinovanou terapii.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu, perorální antidiabetika, inhibitory DPP-4, glifloziny.

Recent findings in therapy of oral antidiabetic drugs

The therapy of type 2 diabetic patients includes education directed at a change of life style, assessment of microvascular and macrovascular complications, normalization of glycaemia and minimization of cardiovascular and other risk factors. A majority of diabetic patients requires continual treatment increasing insulin secretion and sensitivity and reducing saccharide absorption. Initial monotherapy fails annually in 5–10 % patients. According to an analysis of UKPDS 50 % of patients require a second oral antidiabetic drug after three years of therapy. Entirely new therapeutic possibilities are provided by DPP-4 inhibitors and GLP-1 receptor agonists and also gliflozins. New properties, especially in the sphere of prevention of oncological disease, are ascribed to metformin therapy. A further possibility of therapy is the combination of oral antidiabetic drugs and also GLP-1 RA with basal insulin. Type 2 diabetes mellitus is a progressive disease and 75 % of patients need combined therapy to achieve the required aims of compensation.

Key words: type 2 diabetes mellitus, oral antidiabetic drugs, DPP-4 inhibitors, gliflozins.

Interní Med. 2014; 16(3): 106–108

Úvod

Zlepšení kompenzace diabetu u diabetiků 2. typu vede ve studiích ke snížení rizika mikrovaskulárních komplikací. Pokračování velkých klinických studií prokázalo efekt intenzivní antidiabetické terapie i na některé

makrovaskulární komplikace. Doporučení pro léčbu diabetu 2. typu zdůrazňují individualizaci cílových hodnot tak, aby se minimalizovalo riziko hypoglykemických příhod. Cílové hodnoty jsou obvykle vyšší pro starší pacienty s komorbiditami a generalizovanými projevy aterosklerózy. Společně s kontrolou glykemie by měly být v popředí sledování další kardiovaskulární rizika (kouření, krevní tlak, sérové lipidy). Algoritmus ADA/EASD doporučuje při nepřítomnosti kontraindikací iniciální terapii metforminem. V druhé linii léčby doporučení umožňuje přidání sulfonylurey, thiazolidindionů, inhibitorů DPP-4 (dipeptidylpeptidázy 4), agonistů receptoru pro GLP-1 (glukagon like peptid 1) a inzulinu. Terapie perorálními antidiabetiky zaznamenává významný rozvoj a řadu nových poznatků v jednotlivých lékových skupinách.

Metformin

Metformin je perorální antidiabetikum, které je v terapii dlouhodobě používáno. Umožňuje kombinaci se všemi perorálními antidiabetiky, patří do první linie terapie s dietou a změnou

životního stylu. V současnosti se prokázaly některé nové pozitivní vlastnosti ve vztahu k riziku nádorových onemocnění. V observačních studiích (1) metformin snižoval incidenci nádorových onemocnění. V metaanalýzách studií u pacientů s diabetem 2. typu terapie metforminem, při porovnání se skupinou bez metforminu nebo s medikací jiných perorálních antidiabetik, byla spojena se snížením rizika všech nádorových onemocnění, kolorektálního karcinomu a nízkou mortalitou na nádorová onemocnění. Studie mají však některá omezení (2). Jedná se o studie nerandomizované, retrospektivní. Samotná diagnóza diabetu může ovlivnit pravděpodobnost nádorového onemocnění. Diabetes mellitus 2. typu je vzhledem k hyperinzulinemii a inzulinorezistenci nezávislým rizikovým faktorem vzniku nádorů prsu, endometria, ledvin, pankreatu, jater, žlučových cest a kolorektálního karcinomu (3). Dále byl metformin často podáván s dalšími léky s potenciálními antineoplastickými účinky, např. statiny nebo inhibitory protonové pumpy, které omezují buněčný transport metforminu. Možným mechanismem, kterým metformin může snižovat incidenci nádorových

Tabulka 1. Hyperglykemie nalačno a postprandiálně – možnosti ovlivnění (Upraveno dle Rodbard et al. Endocrine Practice. 2009; 15: 540–559)

Antidiabetikum	FPG	PPG
Metformin	++	+
Bazální inzulin	+++	+
Akarbóza	–	++
Glinidy	–/+	++
DPP-4 inhibitory	+	++
GLP-1RA krátkodobý	+	+++
Prandiální inzulin	+	+++
Sulfonylurea	+ / ++	++
Pioglitazon	+ / ++	+ / ++
GLP-1RA dlouhodobý	++	++
SGLT2 inhibitory	++	++
FPG – glykemie nalačno PPG – glykemie postprandiální		

onemocnění, je aktivace AMP-dependentní kinázy za asistence kinázy LKB1. LKB1 je tumorový supresor a aktivace AMPK přes LKB1 hraje roli v inhibici buněčného růstu.

Sulfonylurea

Sulfonylurea patří mezi nejstarší perorální antidiabetika. Stimuluje sekreci inzulínu a jeho uvolnění z granúl B-buněk. Předpokladem účinku je zachovalá sekreční schopnost B-buněk. Sulfonylurea může snížit HbA_{1c} o 1–2 %. Nejzávažnějším vedlejším efektem jsou hypoglykémie a také hmotnostní přírůstky. V sekvenční analýze ze 72 randomizovaných kontrolovaných studií (4) 9707 pacientů užívalo sulfonylureu v monoterapii oproti 12 805 pacientům kontrolní skupiny s jinou antidiabetickou terapií. Terapie první generací sulfonylurey oproti placebo byla spojena se statisticky signifikantním zvýšením kardiovaskulární mortality (RR 0,63, 95 % CI 1,32–5,22, $p=0,006$, 2 studie, 553 účastníků). Terapie druhou generací sulfonylurey oproti metforminu byla spojena se statisticky signifikantním zvýšením makrovaskulárních nefatálních příhod (RR 0,67, 95 % CI 0,48–0,93, $p=0,02$, 3018 účastníků, 3 studie). Terapie druhou generací sulfonylurey zaznamenala oproti metforminu a thiazolidindionům vyšší statisticky signifikantní výskyt těžkých hypoglykemií (RR 5,64, 95 % CI 1,22–260, $p=0,03$, 4 studie, 3637 účastníků).

Inkretiny

DPP-4 inhibitory

Dipeptidyl peptidáza 4 (DPP-4) je enzym lokalizovaný na povrchu většiny buněčných typů. Výsledkem její aktivity je degradace hormonů a chemokinů. Blokáda tohoto enzymu prodlužuje účinek GLP-1 a tím se stimuluje beta buňky pankreatu k vydatnější sekreci inzulínu. Přímým efektem všech typů DPP-4 inhibitorů je zvýšení koncentrace GLP-1. Vedlejšími účinky je snížení hladin glukagonu s následným poklesem endogenní produkce v játrech. Snížují glykémii postprandiální i glykémii nalačno. Mají minimální výskyt nežádoucích účinků, nevyvolávají hypoglykémii, nezvyšují hmotnost. Je možné je podávat v kombinaci s jinými perorálními antidiabetiky i s inzulínem. Mají možné protektivní efekty na kardiovaskulární a neurologické komplikace. Mezi inhibitory DPP-4 patří sitagliptin, vildagliptin, saxagliptin, linagliptin, alogliptin, denagliptin.

Studie SAVOR-TIMI 53 (5) měla prokázat non-inferioritu saxagliptinu v kombinaci

s ostatními antidiabetiky ve vztahu k výskytu kombinovaného cíle (kardiovaskulární úmrtí, infarkty myokardu nebo cévní mozkové příhody) a v případě průkazu non-inferiority dále určit, zda je saxagliptin při snížení KV komplikací účinnější než placebo. Do studie bylo zařazeno 16 492 diabetiků 2. typu, kteří byli randomizováni 1 : 1 v dvojité slepé studii k terapii saxagliptinem 5 mg nebo placebem po dobu 2,1 roku. Sekundární cíle zahrnovaly výskyt kardiovaskulárních úmrtí, infarktů myokardu, ischemických mozkových příhod, hospitalizací pro srdeční selhání, nestabilní anginy a koronárních revascularizací. Vstupním kritériem byl věk ≥ 40 let, $HbA_{1c} \geq 6,5$ % (dle DCCT, 48 mmol/mol) a vysoké kardiovaskulární riziko (již přítomné KV onemocnění, mnohočetné rizikové faktory nebo starší ≥ 55 let (muži) nebo 60 let (ženy) a dyslipidemie, hypertenze, kouření). Při terapii saxagliptinem oproti placebo se zlepšila kompenzace dle HbA_{1c} $7,7 \pm 1,4$ % (61 mmol/mol) vs. $7,9 \pm 1,5$ % (64 mmol/mol) ($p<0,001$), 36,2 % pacientů oproti 27,9 % dosáhlo $HbA_{1c} < 7$ % (54 mmol/mol) ($p<0,001$). O 23 % se snížila nutnost intenzifikace antihyperglykemické medikace se saxagliptinem oproti placebo ($p<0,001$), o 30 % se snížila nutnost iniciace inzulínoterapie při saxagliptinu oproti placebo ($p<0,001$). Při terapii saxagliptinem byl zaznamenán nízký výskyt závažných hypoglykemických příhod vyžadujících hospitalizaci (0,6 % vs. 0,5 %, $p=0,33$). DPP-4 inhibice saxagliptinem nevedla ani ke snížení, ani ke zvýšení výskytu ischemických příhod, počet hospitalizací pro srdeční selhání byl mírně zvýšen, ale bez zvýšení KV úmrtí.

Studie EXAMINE (alogliptin vs. placebo) sledovala 5380 pacientů s diabetem 2. typu s monoterapií nebo kombinační terapií a anamnézou akutního koronárního onemocnění (infarkt myokardu nebo nestabilní angina pectoris) 15–90 dní před randomizací. Délka sledování byla v průměru 18 měsíců (280–751 dní). Na konci studie byla průměrná změna HbA_{1c} v alogliptinové skupině $-0,33$ % a v placebové 0,03 % ($p<0,001$). Cílový ukazatel KV úmrtí, nefatální infarkty myokardu nebo CMP nebyl ovlivněn. (6) Obě studie měly poměrně krátké trvání a měly zařazeny pacienty s již rozvinutou aterosklerózou, kterou nelze jen zlepšením kompenzace zásadně ovlivnit. Studie však dokumentovaly neutrální vliv na KV výstupy a tím i bezpečnost podávání. Prokázaly oproti placebo i bezpečnost alogliptinu a saxagliptinu z hlediska rizika vzniku pankreatitidy a karcinomů.

Saxagliptin je předepisován pod názvem Onglyza 2,5 mg a 5 mg, v kombinaci s metfor-

minem preparát Komboglyze 2,5 mg/1000 mg a 2,5 mg/850 mg. Alogliptin je v České republice registrován od roku 2013 pod názvem Vipidia 6,25 mg, 12,5 mg, 25 mg, dále v kombinaci s metforminem pod názvem Vipdomet 12,5 mg/1000 mg a 12,5 mg/850 mg a v kombinaci s pioglitazonem Incresync 12,5 mg/30 mg, 12,5 mg/45 mg, 25 mg/30 mg, 25 mg/45 mg.

Ve vývoji je DPP-4 inhibitor s podáváním 1x týdně MK-3102. Po 12 týdnech podávání vedl ke snížení HbA_{1c} o 0,28 % při dávce 0,25 mg a o 0,71 % při dávce 25 mg ($p<0,001$), výskyt nežádoucích účinků byl srovnatelný s placebem. (7)

Agonisté receptoru pro GLP-1 (glukagon like peptid-1, GLP1-RA)

Patří do skupiny inkretinů, ale jsou aplikovány parenterálně. Liší se délkou účinku, vlivem na lačnou i postprandiální glykémii, snižují hmotnost a mají minimální riziko hypoglykemií. Ovlivňují na glukóze závislou sekreci inzulínu, zpomalují vyprazdňování žaludku, snižují sekreci glukagonu a snižují příjem potravy. Patří mezi ně liraglutid, exenatid, lixisenatid, albiglutid, semaglutid, dulaglutid a další CJC-1131, CJC-1134-PC, ITCA-650 v různých fázích studií. Nově se objevují studie s fixní kombinací bazálního inzulínového analoga a GLP-1 RA. Větší účinnost dle HbA_{1c} je spojena s menším rizikem hypoglykemií a zvyšováním hmotnosti.

Glifloziny – inhibitory SGLT2

SGLT2 (sodium glucose cotransporter, sodíko-glukózové kotransportéry) se vyskytují v segmentu S1 proximálního tubulu ledvin a zpětně vstřebávají 90 % glukózy. Reabsorpce filtrované glukózy je na inzulínu nezávislá. U diabetu se množství neabsorbované glukózy zvyšuje a podílí se tak na zvyšování hyperglykémie. V důsledku inhibice SGLT2 se významná část glukózy přefiltrovaná v glomerulech ztrácí močí. Ztráta 100 g glukózy denně znamená v energetické bilanci úbytek 400 kcal (1675 J). Dochází ke snížení lačné i postprandiální glykémie, hmotnosti i krevního tlaku.

Dapagliflozin (8) byl zkoušen ve fázi 3 klinického programu v monoterapii a v kombinační terapii. V kombinaci s metforminem oproti placebo s metforminem došlo k signifikantnímu poklesu HbA_{1c} ($p<0,0001$). Tento rozdíl přetrvával i po 102 týdnech sledování. Stejný pokles HbA_{1c} byl prokázán při kombinaci dapagliflozinu se sulfonylureou a přetrvával také po 104 týd-

nech. Oproti léčbě glipizidem terapie dapagliflozinem byla spojena s jednoznačně nižším výskytem hypoglykemických příhod (3,5 % vs. 40,8 %, $p < 0,0001$). Ve 24. týdnu se při terapii dapagliflozinem vs. placebo také snížil systolický krevní tlak o $-4,4$ vs. $-0,9$ a diastolický o $-2,1$ vs. $-0,5$ mmHg. Dapagliflozin je registrován v České republice pod názvem Forxiga 5 a 10 mg.

Empagliflozin (9) přidáný ke kombinaci metformin a sulfonyleurea vedl ke snížení HbA_{1c} oproti placebo při dávce 10 mg o 0,82 %, při dávce 25 mg o 0,77 % vs. 0,17 %. Také došlo k poklesu hmotnosti s 10 mg empagliflozinu o 2,16 kg, s 25 mg o 2,39 kg vs. 0,39 kg (placebo). V další studii (11) byla hodnocena monoterapie oproti placebo a sitagliptinu. Změna v HbA_{1c} byla signifikantní při terapii 10 mg empagliflozinu, 25 mg empagliflozinu i při sitagliptinu oproti placebo, rozdíl mezi empagliflozinem a sitagliptinem nebyl statisticky signifikantní. Empagliflozin byl kombinovaný i s bazálním inzulínem (12) a oproti placebo došlo k významnému snížení spotřeby inzulínu při obou dávkách empagliflozinu, o 1,2 IU při dávce 10 mg ($p = 0,002$), o 0,5 IU při dávce 25 mg ($p = 0,009$).

Canagliflozin je rovněž selektivní inhibitor SGLT2 (160krát více selektivní pro SGLT2 než pro SGLT1) podávaný v dávce 100 nebo 300 mg. Ve srovnání s placebem (10) dosáhli pacienti s canagliflozinem požadovaných cílů kompenzace $HbA_{1c} < 7$ % (DCCT, 54 mmol/mol) i $< 6,5$ % (DCCT, 48 mmol/mol). Studie (13), které srovnávaly terapii canagliflozinem s jinými antidiabetiky, prokázaly non-inferioritu terapie canagliflozinem oproti glimepiridu a sitagliptinu. Popisuje se i redukce krevního tlaku při terapii canagliflozinem a redukce hmotnosti o 1,6 až 2,4 % při léčbě 100 mg canagliflozinu (14). Při kombinaci se sulfonyleureou nebyl vliv na pokles hmotnosti signifikantní, ale byl prokázán při kombinaci s inzulínem. Pozorované efekty na lipidové profily dle FDA nejsou spojeny s SGLT2 inhibicí. (15). Jako vedlejší nežádoucí efekty terapie inhibitory SGLT2 jsou uváděny častější genitální mykotické infekce a infekce močových cest, více u žen.

Mezi další zkoušené inhibitory SGLT2 patří ipragliflozin, tofogliflozin, LX 4211, luseogliflozin, ertugliflozin, remogliflozin.

Glitazony (thiazolidindiony), agonisté PPAR

Glitazony jsou agonisté intranukleárních receptorů PPAR- γ (receptory aktivované peroxizomovými proliferátory). Aktivují transkripci různých genů, které odpovídají za metabolické

účinky inzulínu. Rosiglitazon je přímo PPAR- γ agonista, pioglitazon je primárně rovněž PPAR- γ agonista, ale má některé i alfa agonistické účinky. Největší efekt je u pacientů s vyjádřenou inzulínorezistencí. Rosiglitazon byl stažen z trhu, ale v roce 2013 se FDA (Food and Drug Administration) znovu rosiglitazonem zabývala a v USA nelze vyloučit určité zmírnění opatření. (16) Ve fázi 3 klinického zkoušení byla zastavena v roce 2013 studie ALECARDIO s aleglitazarem, duálním agonistou PPAR, pro zvýšení výskytu kostních fraktur, srdečního selhání a krvácení do gastrointestinálního traktu. Rovněž plánovaná studie ALEPrevent, kde měl být aleglitazar zkoušen v kombinaci s jinými antidiabetiky, byla zastavena. V terapii se používá pioglitazon, který má kromě kombinace s perorálními antidiabetiky schválenou i současnou terapii s inzulínem při nepřítomnosti kardiovaskulárních kontraindikací.

Další léky s antidiabetickými účinky

Colesevelam (17), sequestrant kyseliny žlučové, snižuje LDL cholesterol u pacientů s primární hypercholesterolemií. V kombinaci s různými typy antidiabetické terapie (metformin, sulfonyleurea, inzulín) snižoval i hodnotu HbA_{1c} . Jedním z možných vysvětlení tohoto efektu je, že sequestranty kyseliny žlučové aktivují gastrointestinální trakt k redukci glukózové absorpce.

Bromokriptin (Cycloset, Parlodel, Medocriptine) se užíval pro léčbu hyperprolaktinémie a Parkinsonovy nemoci. FDA byl v USA schválen pro léčbu diabetu 2. typu jako monoterapie (nad 4,8 mg denně) nebo v kombinaci se sulfonyleureou. HbA_{1c} se oproti placebo (18) snížil o 0,4 až 0,5 %. Mechanismus snížení glykémie není přesně znám.

Inhibitory střevní alfa-glukozidázy jsou v léčbě diabetu dlouhodobě používány, mají vedlejší gastrointestinální efekty. Glinidy, nesulfonyleureová sekretagoga (nateglinid, repaglinid) mají krátké a rychlé účinky, jsou vhodné do kombinace s metforminem. Repaglinid je převážně metabolizován v játrech, má jen 10 % renální exkrece, může být bezpečně používán u pacientů s chronickým renálním selháním.

Závěr

Doporučení pro léčbu diabetu 2. typu (19) zdůrazňují potřebu dobré kompenzace onemocnění od počátku diagnózy. Výsledky velkých klinických studií prokázaly, že se tím snižuje riziko vzniku mikrovaskulárních komplikací a na základě tzv. dobré metabolické

paměti dochází i k pozitivnímu ovlivnění kardiovaskulárního rizika. Na druhé straně je však nezbytné individualizovat léčebné cíle. Pacienti bez závažných komplikací, bez hypoglykemií, by měli mít HbA_{1c} 42–48 mmol/mol a tam, kde jsou přítomné závažné hypoglykémie a projevy pokročilé aterosklerózy, jsou cíle méně přísné HbA_{1c} 58–64 mmol/mol. Dosažení požadovaných cílů umožňuje účinná kombinační terapie novými antidiabetiky s vlastnostmi minimalizace rizika hypoglykemií a přírůstků hmotnosti.

Literatura

1. Anděl M, Škrha P, Trnka J. Metformin: na pomezí diabetologie a onkologie. Vnitř Lék. 2013; 59(8): 738–742.
2. Pollak MN. Investigating metformin for cancer prevention and treatment: the end of beginning. Cancer Discov. 2012; 2: 778–790.
3. Wideroff L, Gridley G, Mellemkjaer L, et al. Cancer incidence in population-based cohort of patients hospitalized with diabetes mellitus in Denmark. J Natl Cancer Inst. 1997; 89: 1360–1365.
4. Hemmingsen B, Schroll JB, Lund SS, et al. Sulphonylurea monotherapy for patients with type 2 diabetes mellitus. Cochrane Database Syst Rev. 2013; 4: CD009008.
5. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, et al. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. N Engl J Med. 2013; 369: 1317–1326.
6. White WB, Cannon P, Heller SM, et al. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2013; 369: 1327–1335.
7. Gantz I, Chen M, Mirza A, et al. Effect of MK-3102, a novel once-weekly DPP-4 inhibitor, over 12 weeks in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2012; 55: (Suppl 1)S51.
8. Bailey CJ, Gross JL, Pieters A, et al. Effect of dapagliflozin in patients with type 2 diabetes who have inadequate glycaemic control with metformin: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2010; 375 (9733): 2223–2233.
9. Haering H-U, Merker L, Seewaldt-Becker E, Weimer M, Meinicke T, Woerle H-J, Broedl UC. Empagliflozin as add-on to metformin plus sulfonyleurea in patients with type 2 diabetes: a 24-week randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Diabetes Care. 2013; 36 (11): 3396–3404.
10. Stenlof K, Cefalu WT, Kim AA, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. Diabetes Obes Metab. 2013; 15: 372–382.
11. Roden M, Weng J, Eilbracht J, Delafont B, Kim WJ, Woerle HJ, Broedl UC. Empagliflozin monotherapy with sitagliptin as an active comparator in patients with type 2 diabetes: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Diab End 2013. Published online September 9, 2013 doi.org/10.1016/S2213-8587 (13)70084-6.
12. Rosenstock J, Jelaska A, Wang F, Kim G, Broedl UC, Woerle HJ. Empagliflozin as add-on to basal insulin for 78 weeks improves glycaemic control with weight loss in insulin-treated type 2 diabetes (T2DM). Diabetes. 2013; 62 (Suppl 1): A285 [1102-P].
13. Rosenstock J, Aggarwal N, Polidori D, et al. Dose-ranging effects of canagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 inhibitor, as add-on to metformin in subjects with type 2 diabetes. Diabetes Care. 2012; 15: 372–382.
14. Yale JF, Bakris G, Cariou B, et al. Efficacy and safety of canagliflozin in subjects with type 2 diabetes and chronic kidney disease. Diabetes Obes Metab. 2013; 15 (5): 463–473.

15. FDA Advisory Committee Meeting. FDA briefing document. NDA 204042. (Invokana (canagliflozin) Tablets, Applicant: Janssen Pharmaceuticals, Inc. 2013.

16. Tucker ME. FDA lifts rosiglitazone prescribing restrictions. Medscape. Nov 25, 2013.

17. Fonseca VA, Rosenstock J, Truitt K, Dmuchowski C, Jones M. Colesevelam HCl added to sulfonylurea (su)-based therapy in patients with inadequately controlled type 2 diabetes mellitus (T2DM) improves glycemic control. Abstract presented at the 16th Annual Meeting and Clinical Congress of the American Association of Clinical Endocrinologists; April 11-15, 2007; Seattle, WA. Abstract 409:10.

18. Gaziano JM, Cincotta AH, O'Connor CM, et al. Randomized clinical trial of quick-release bromocriptine among patients with type 2 diabetes on overall safety and cardiovascular outcomes. Diabetes Care. 2010; 33: 1503.

19. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of American Diabetes Association (ADA) and European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care 2012; 35: 1364–1379.

Článek přijat redakcí: 9. 1. 2014
Článek přijat k publikaci: 25. 3. 2014

MUDr. Alena Adamíková, Ph.D.

Diabetologické centrum IK KNTB, a.s.

Havlíčkovo nábřeží 600, 762 75 Zlín

adamikova@bnzlin.cz
