

Obsah

Perorální antidiabetika v léčbě diabetes mellitus 2. typu 1

PERORÁLNÍ ANTIDIABETIKA V LÉČBĚ DIABETES MELLITUS 2. TYPU

1. Obecná východiska pro léčbu perorálními antidiabetiky

Účinek perorálních antidiabetik (PAD) je vázán na přítomnost sekrece endogenního inzulínu. Správná indikace těchto léků musí vycházet na jedné straně z mechanismu účinku dané látky, na druhé straně z vyhodnocení profilu nemoci u každého nemocného individuálně. Vše vždy individuálně u daného nemocného, neboť diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je onemocněním heterogenním. Různá intenzita vyjádření základních odchylek u jednotlivých pacientů a postupné zpřísnění cílových hodnot kompenzace je důvodem pro používání kombinace PAD. Pro správný výběr perorální antidiabetika je třeba znát nejen glykémii nalačno, ale také postprandiální glykémii, dále je třeba zohlednit přítomné kontraindikace.

Při hledání neúčinnější kombinace perorálních antidiabetik je vhodné také zohlednit dobu trvání diabetu 2. typu (popřípadě dobu od stanovení diagnózy). Progrese diabetu 2. typu (ve smyslu zhoršování jeho kompenzace) v souvislosti s délkou jeho trvání je obvykle způsobována prohlubující se deteriorací inzulínové sekrece, přičemž úroveň porušení inzulínové senzitivity se obvykle (bez terapeutických zásahů) mnoho nemění. V průběhu času dochází nejprve ke zvyšování postprandiální glykémie, které je způsobeno sníženou (či ztracenou) schopností B buněk reagovat sekrecí inzulínu na prandiální podnět (po jídle i při dodržování základních principů diety se glykémie významně zvyšuje). U řady nemocných je po delší době trvání nemoci nutně lékem volby exogenní inzulín, zprvu nejlépe v kombinaci s vybranými perorálními antidiabetiky.

Smyslem léčby DM2T je zabránění rozvoje chronických komplikací, popřípadě zpomalení jejich progrese. Racionálním cílem terapie je udržení glykohemoglobinu pod 5,3 % a ideálním stavem dosažení glykohemoglobinu pod 4,5 %. Celosvětový konsenzus přijatý v posledních letech definuje povinnost revidovat a zintenzivnit terapii vždy, jestliže hodnota glykohemoglobinu překročí právě hranici 5,3 %. Protože DM2T je progresivně se horšící nemoc (progrese je způsobena postupným úbytkem sekrece inzulínu), je nutně v průběhu času odpovídajícím způsobem upravovat (zintenzivňovat) terapii.

Farmakologická léčba je jednou ze součástí komplexní intervence hyperglykémie (vždy nutná edukace, režimová opatření, redukce či stabilizace tělesné hmotnosti), hypertenze a dyslipidémie (hypercholesterolémie). Pouze takto komplexně vedená léčba může zabránit vzniku komplikací, případně jejich vývoj zpomalit. Podrobné rozvedení strategie léčby DM2T, prevence komplikací, principů nefarmakologické léčby, edukace a cílové hodnoty pro terapii DM2T jsou shrnuty ve standardech léčby diabetes mellitus (aktuální verze: www.diab.cz).

Při zintenzivnění farmakologické léčby diabetu se snižuje glykémie, následně se snižují i ztráty glukózy močí. Běžným

důsledkem je pak přírůstek hmotnosti jako důsledek zadržování glukózy v organismu. Proto jsou nyní ceněna ta farmaka, po nichž je vzestup hmotnosti minimální (metformin, gliptiny). Velmi podceňovaným rizikem u pacientů s DM2T byla hypoglykémie. Analýza nejnovějších, co do počtu zahrnutých pacientů největších klinických studií (ACCORD, ADVANCE, VADT), jejichž výsledky byly uveřejněny v r. 2008, jednoznačně ukazuje na možnost zvýšení kardiovaskulární mortality u pacientů s DM2T a vysokým rizikem kardiovaskulárních příhod v důsledku hypoglykémie. Toto zjištění nevede v žádném případě k ústupu od požadavku dosažení těsné kompenzace (při zohlednění životní prognózy pacienta), ale vede k požadavku preference terapie, která minimalizuje riziko hypoglykémie (metformin, glitazony, gliptiny).

Terapeutický potenciál všech perorálních antidiabetik je prakticky shodný, pokud jej posuzujeme podle metaanalýz. Je však velmi důležité zdůraznit, že vlastní efekt u jednotlivých pacientů je různý. Obecně je možné dosáhnout vyššího absolutního poklesu glykohemoglobinu u nemocných s vyšší vstupní hodnotou, u obézních nemocných jsou účinnější léky ovlivňující inzulínovou rezistenci. Kritériem správnosti volby určité léčby individuálně navržené pro jednotlivého pacienta však zůstává výsledný účinek z hlediska kompenzace při zatížení minimálním rizikem nežádoucích účinků, samozřejmě se zohledněním farmakoekonomických hledisek. Naopak, při neprokázaném dostatečném efektu je třeba volit jinou léčbu či jinou kombinaci.

2. Biguanidy (metformin)

Nejlepší poměr účinek/bezpečnost má z celé skupiny biguanidů metformin. Proto je v poslední době z této skupiny jedinou doporučenou a užívanou látkou.

Mechanismus účinku: Zvýšení senzitivity zejména jaterních buněk k inzulínu, zlepšená utilizace glukózy a snížení produkce glukózy v játrech. Efekt metforminu se zvyšuje s podanou dávkou (jistě do 2 g, patrně do maxima 3 g denně), při respektování kontraindikací se nezvyšuje riziko závažných komplikací, což umožňuje dobrou titraci dávky podle účinku. Při léčbě metforminem tělesná hmotnost klesá nebo se zvyšuje méně (anorektický efekt).

Místo v léčbě DM2T: Pokud není kontraindikace, pak je lékem první volby u **všech** pacientů s DM2T, a to jako základ léčby. Měl by tedy za respektování kontraindikací být podán všem pacientům s DM 2. typu již při průkazu onemocnění. S výhodou v kombinaci se sulfonylureou, glitazony, glinidy, gliptiny (potencuje jejich efekt) a také s inzulínem.

Kontraindikace: Renální insuficience (při hladinách sérového kreatininu > 135 μmol/l u mužů a > 110 μmol/l u žen a/nebo při clearance kreatininu < 70 ml/min), závažná kardiální insuficience (NYHA III a IV), chronická respirační insuficience,

závažná porucha jaterní funkce (prostá steatóza není kontraindikací), nekontrolovaný abusus alkoholu, stavy s rizikem akutní poruchy renálních funkcí (dehydratace, těžké infekce, šok, i.v. podání jodovaných kontrastních látek). Absolutní věk není jasnou kontraindikací podání metforminu, se zvyšujícím se věkem však roste počet nemocných, kteří mají onemocnění kontraindikující podání tohoto léku (ve vyšších věkových skupinách je to až 30 % osob).

Nežádoucí účinky: Dyspepsie postihuje až 5 – 10 % pacientů, snížit incidenci lze postupným zvyšováním dávky. Velmi závažná komplikace - laktátová acidóza, většinou jako důsledek nerespektování kontraindikací. Velmi vzácně anémie (pro sníženou absorpci vitamínu B 12).

Limity klinického využití: Přítomnost kontraindikací, malá část nemocných metformin netoleruje pro nežádoucí účinky.

Zástupci skupiny: S ohledem na nejlepší poměr efektu a bezpečnosti při prokázané schopnosti snížit kardiovaskulární riziko je nyní jediným zástupcem, který by měl být využíván, **metformin**.

Klinické poznámky: Metformin podaný jako lék první volby po selhání nefarmakologických opatření u obézních diabetiků 2. typu prokazatelně snižuje mortalitu, a to v souvislosti s makrovaskulárními komplikacemi (za účinnou dávku v tomto smyslu je považováno 2,5 mg). Je prvním PAD, u něhož byl tento účinek prokázán. Metformin je ideálním lékem do kombinace s inzulínem pro léčbu diabetu 2. typu, prokazatelně snižuje jeho spotřebu o průměrných 30 %. Po metforminu hrozí poměrně malé riziko hypoglykémie. Prokazatelně příznivé je ovlivnění rizika vzniku diabetu 2. typu u mladších a obézních jedinců. Snížení rizika nežádoucích gastrointestinálních účinků je možné postupným zvyšováním dávky (začíná se 500 mg pro die), nebo využitím nové retardované formy a užíváním pouze při/po jídle.

3. Deriváty sulfonylurey

Mechanismus účinku: Sulfonylurea zvyšuje sekreci inzulínu. Vedle toho jsou u různých přípravků vyznačeny další účinky - potlačení produkce glukózy v hepatocytech, obnovení první fáze inzulínové sekrece, ochranný vliv na mikrocirkulaci, zlepšení účinku inzulínu na periférii.

Místo v léčbě DM2T: Standardní základ kombinované léčby, v ČR zvykem velmi preferovaná skupina s výhodným poměrem cena/účinek. Výjimečně by se podle současných názorů měly podávat jako iniciální monoterapie, s výhodou jako druhý lék k metforminu.

Kontraindikace: Těžká jaterní insuficience. Významná renální nedostatečnost pro možnost kumulace a následně protrahované hypoglykémie (mimo glichidonu, který se metabolizuje). Nejnebezpečnější je v tomto smyslu glibenklamid.

Nežádoucí účinky: Hypoglykémie, hematologické poruchy, zvýšení hodnot jaterních enzymů, alergické reakce, možné klinicky významné lékové interakce.

Limity klinického využití: Po delším průběhu DM2T jsou neúčinné s ohledem na malou reziduální sekreční kapacitu B buněk

Zástupci: V současné době jsou užívány prakticky výhradně přípravky 2. generace - **glibenklamid, glipizid, gliklazid** (ten také v podobě tablet s řízeným uvolňováním, které je možno podávat jednou denně), **glichidon, glimepirid**.

Klinické poznámky: Osvědčené léky s dlouholetou klinickou praxí. Z hlediska kardiovaskulárního rizika jsou bezpečnější gliklazid a glimepirid proti ostatním derivátům. Glibenklamid je považován za neúčinnější z celé skupiny, nicméně je také nejnebezpečnější z hlediska hypoglykémie (snadná kumulace pro dlouhý poločas metabolizmu), je proto nejméně vhodný.

4. Inhibitory alfa-glukosidázy

Mechanismus účinku: Blokují alfa-glukosidázy ve střevě, zpomalují tak štěpení polysacharidů a oligosacharidů. Důsledkem je zejména snížení postprandiálního vzestupu glykémie.

Místo v léčbě DM2T: Zejména u obézních diabetiků 2. typu, s relativně uspokojivou glykemií nalačno a postprandiální hyperglykemií, dodržujících dietní režim. Kombinace hlavně se sulfonylureou i s metforminem. Vhodné u pacientů dodržujících dietní doporučení.

Kontraindikace: Chronická onemocnění zažívacího traktu, diabetická autonomní neuropatie – gastroparéza, poruchy střevní motility.

Nežádoucí účinky: Dyspepsie, zejména při dietě s vysokým obsahem sacharidů. Pokud je akarbóza podávána v přiměřené dávce (nejčastěji 50 mg k jídlu) u osob, které striktně dodržují diabetickou přísnou dietu s omezením sacharidů, pak jsou potíže minimální. Intenzivní nežádoucí účinky mohou demaskovat non-complianci pacienta k dietním doporučením.

Limity klinického využití: Spolupráce nemocného, neboť v případě vyššího příjmu polysacharidů má pacient významné dyspeptické potíže.

Nežádoucí účinky: Při dodržování diabetické diety minimální, jinak velmi častá dyspepsie (flatulence, průjem).

Zástupci skupiny: V ČR registrována **akarbóza a miglitol**.

Klinické poznámky: Studie STOP NIDDM prokázala snížení rizika vzniku DM2T u pacientů s porušenou glukózovou tolerancí, a také snížení kardiovaskulárního rizika po podání akarbózy, což patrně souvisí s vlivem na postprandiální hyperglykémii.

5. Prandiální regulátory (meglitinidy, glinidy)

Mechanismus účinku: Ihned po požití významně zvyšují sekreci inzulínu, čímž zlepšují zejména postprandiální glykémii. Účinek přetrvává krátce – do tří hodin (důsledkem je snížení incidence hypoglykemií).

Místo v léčbě DM2T: V začátku průběhu nemoci, kdy se může plně projevit jejich schopnost snížit postprandiální glykémii.

Kontraindikace: závažné jaterní poškození.

Nežádoucí účinky: Minimální, hypoglykémie s nižší incidencí proti derivátům sulfonylurey.

Limity klinického využití: Glinidy přestávají účinkovat v okamžiku, kdy pacient není schopen nativně zvýšit sekreci inzulínu po jídle – můžeme ověřit C peptidem po definované snídani.

Zástupci: V ČR na trhu pouze **repaglinid**, dávkování podle účinku (tablety po 0,5, 1 a 2 mg).

Klinické poznámky: Výhodou glinidů je dávkování společně s hlavními jídly, s možností vynechat tento lék při vynechání hlavního jídla (užití léku nenutí nemocné jíst i v okamžiku, kdy nechtějí, či nemají hlad). Neúčelná je kombinace se sulfonylureou (nezvyšuje se účinek), výhodná je kombinace s metforminem a glitazony. Vhodná je kombinace s depotním inzulínem (nebo dlouhodobě účinnými analogy inzulínu) podávaným na noc.

6. Glitazony, thiazolidindiony

Mechanismus účinku: Zprostředkovan ovlivněním exprese některých jaderných genů (po navázání na speciální receptory tzv. PPAR γ). Výsledkem je komplexní ovlivnění metabolizmu, snížení inzulínové rezistence včetně snížení glukoneogeneze v játrech a jejich dalších projevů.

Místo v léčbě DM2T: Jednou z možností do kombinované léčby s metforminem při jeho nedostatečném účinku, dále jako jeden z léků první volby při kontraindikaci metforminu. Možnost kombinace s derivátem sulfonylurey pouze tehdy, když

nelze použít metformin. Trojitá kombinace s metforminem i derivátem sulfonylurey pouze při zvýšené monitoraci (zvýšené riziko edémů a srdečního selhání).

Kontraindikace: U osob se srdečním selháním nebo se srdečním selháním v anamnéze (NYHA stadium I až IV), závažná jaterní léze, akutní koronární syndrom. U rosiglitazonu je doporučeno opatrnosti u pacientů s ischemickou chorobou srdeční,

Nežádoucí účinky: Zejména retence tekutin, otoky, kardiální selhávání, dále pak nárůst tělesné hmotnosti, proto je nutná pečlivá rozvaha pro kombinovanou léčbu s inzulínem (doporučeno podávat pouze ve výjimečných případech). Další nežádoucí účinky jsou anémie, srdeční ischemie, zácpa, hypercholesterolemie, fraktury kostí u žen, makulární edém. Možnost celé řady významných lékových interakcí.

Limity klinického využití: Riziko kardiálního selhání.

Zástupci: **Pioglitazon** (15 mg, 30 mg, 45 mg) a **rosiglitazon** (4 mg a 8 mg). V současnosti jsou v ČR uvolněny pouze pro předpis v kombinaci se sulfonylureou, metforminem (zdá se, že kombinace s rosiglitazonem je mírně účinnější než součet efektu obou látek), prakticky bez omezení věku, nově možno předepsat fixní kombinace s metforminem. Účinek obou glitazonů je srovnatelný, pioglitazon má průkaznější vliv na lipidy.

Klinické poznámky: Glitazony se staly zavedenými léky pro léčbu hyperglykémie zejména u osob s vyznačenou inzulínovou rezistencí. Mají i potenciál snížit riziko přechodu z porušené glukózové tolerance do diabetu (studie DREAM, rosiglitazon 8 mg), zpomalit progresi diabetu (studie ADOPT, rosiglitazon 8 mg) a ovlivnit významně kardiovaskulární riziko u pacientů s diabetem v sekundární prevenci (studie PROACTIVE, pioglitazon 45 mg). Předmětem diskuse vyvolané výsledky několika metaanalýz (Nissen, Singh, Diamond, FDA, GSK 2006, 2007) se stal vliv rosiglitazonu na incidenci kardiovaskulárních příhod. Výsledky některých klinických studií (DREAM, ADOPT, RECORD) toto riziko naznačují, jiné klinické studie uveřejněné v r. 2008 (ACCORD, VADT, ADVANCE) však toto riziko neprokazují. (Vesměř však jde o studie, které nebyly primárně na hodnocení tohoto rizika zaměřeny.) V současné době nemůže být riziko srdeční ischemie ani potvrzeno, ani vyvráceno, proto je třeba thiazolidindiony používat se zvýšenou opatrností.

Klinicky je velmi významné, že plný účinek glitazonů vyjádřený glykovaným hemoglobinem, se rozvíjí až po půl roce léčby, proto nemá smysl dříve soudit na efekt u jednotlivého pacienta.

7. Gliptiny (inhibitory dipeptidyl-peptidázy 4)

Mechanismus účinku: GLP 1 (glukagon-like peptid 1), který je secernován buňkami střevní sliznice, zpomaluje vyprazdňování žaludku, zvyšuje citlivost B buněk k sekrečním podnětům, upravuje kvalitu sekrece inzulínu (obnovuje první fázi inzulínové sekrece), snižuje sekreci glukagonu a proto snižuje výdej glukózy hepatocyty, snižuje chuť k jídlu. Má poločas účinku 2 – 7 minut, je odbouráván dipeptidyl-peptidázou 4 (DPP 4). Zablokováním aktivity tohoto enzymu lze zpomalit odbourávání endogenního GLP 1 a zvýšit tak jeho koncentraci. Látky s tímto účinkem se nazývají inhibitory DPP 4, zkráceně gliptiny. Po podání inhibitorů DPP 4 dochází nejen k ovlivnění sekrece inzulínu, ale také se snižuje hladina glukagonu, což se podílí významně na snížení postprandiální exkurze glykémie. Účinek mizí po normalizaci glykémie, což výrazně snižuje riziko hypoglykémie.

Místo v léčbě DM2T: Efektivní obnovení fyziologických regulací glykémie. Vliv na tělesnou hmotnost je neutrální,

není vliv na lipidové spektrum. Speciální indikací je snížení rizika hypoglykémie.

Sitagliptin: nejčastěji v kombinaci u pacientů nedostatečně kompenzovaných režimovými opatřeními a metforminem. Lék druhé volby k sulfonylureovým přípravkům nebo glitazonům při nesnášenlivosti metforminu. Jako třetí lék do kombinace s metforminem a sulfonylureou při nedostatečném efektu režimových opatření a dvojkombinace.

Vildagliptin: dvojkombinace s metforminem nebo s sulfonylureou, anebo s glitazonem.

Kontraindikace: Precitlivělost na účinnou látku.

Nežádoucí účinky: V klinických studiích byla zjištěna nauzea, zácpa, zvýšená incidence nasopharyngitidy a infekcí horních cest dýchacích, infekcí urologických. Dosud není dostatek údajů pro ověření nebo vyvrácení možných dalších rizik (deprese, rakovina).

Limity klinického využití: Intervence bude mít omezený účinek v pokročilejším stádiu DM2T.

Zástupci: **Sitagliptin** (100 mg jednou denně), **vildagliptin** (50 mg dvakrát denně, v případě dvojkombinace se sulfonylureou pouze 50 mg jednou denně).

Klinické poznámky: Vlastní účinek inhibitorů DPP 4 spočívá v prodloužení biologického poločasu organismu vlastních aktivních substancí cestou inhibice jejich degradace. Zvyšuje se tím hladina endogenního GLP 1. Proto je velmi výhodná kombinace s metforminem.

U gliptinů je velmi malé riziko hypoglykémie, ve všech studiích je incidence hypoglykémie stejná, jako po placebo. To vyplývá z tzv. glukózo-dependentního účinku GLP 1. Plný efekt se ukazuje v době hyperglykémie, po normalizaci glykémie prakticky vymizí, léky obnovují citlivost a funkci A buněk. V kombinaci se sulfonylureou se zvyšuje riziko hypoglykémie účinkem sulfonylurey.

Gliptiny nemá smysl podávat jako náhradu jiného perorálního antidiabetika, ale naopak jako další zintenzivnění stávající léčby. V České republice je v současnosti na trhu pouze sitagliptin, který je registrován pro léčbu v dvojkombinaci s metforminem či sulfonylureou či glitazonem a pro léčbu v trojkombinaci společně s metforminem a sulfonylureou v případě, že nebylo dosaženo cílových výsledků léčby.

8. Orlistat

Mechanismus účinku: Inhibice pankreatické lipázy, snížení vstřebávání tuků o průměrných 30 %.

Místo v léčbě DM2T: Pacienti s DM2T a s nadváhou nebo obezitou, s vyznačenými příznaky metabolického syndromu. Kombinovat v léčbě diabetu lze s jakýmkoliv režimem.

Kontraindikace: Chronická onemocnění zažívacího traktu, pankreatická insuficience, cholestáza.

Nežádoucí účinky: Dyspeptické potíže, průjem, steatorea. Není třeba se obávat deficitu vitaminů.

Limity klinického využití: Nemůže účinkovat u osob na sacharidové dietě (ty jej ale dobře snášejí). Průjem u osob s vysokým příjmem tuků vede obvykle k noncomplianci. Léčba má být přerušena, pokud pacient po 12 měsících nesníží hmotnost alespoň o 5 %.

Klinické poznámky: Orlistat inhibuje lipázu, tím se sníží vstřebávání tuků přijatých potravou o průměrných 30 %. Výsledkem je nejen významná redukce hmotnosti, ale u obézních pacientů s DM2T i významné zlepšení kompenzace, snížení dávek perorálních antidiabetik i antihypertenziv, snížení koncentrace volných mastných kyselin, zlepšení inzulínové rezistence (prokazatelné u i osob bez redukce hmotnosti).

Orlistat ve studii XENDOS prokázal významný účinek v prevenci vzniku DM2T.

9. Sibutramin

Mechanismus účinku: Zejména centrální anorektický účinek, vliv na kompenzaci zprostředkovan snížením hmotnosti.

Místo v léčbě DM2T: Pacienti s nadváhou a obezitou. Výsledky většiny studií podporují pozici sibutraminu jako účinného antiobezitika vhodného pro intervenci u obézních diabetiků. Při indikaci sibutraminu s cílem nejen snížit hmotnost ale i zlepšit kompenzaci diabetu je nutno mít na zřeteli níže uvedené klinické poznámky. Kombinovat v léčbě diabetu lze s jakýmkoliv režimem.

Kontraindikace: Nedostatečně léčená hypertenze, zatím ICHS (nyní řešeno studií SCOUT), psychiatrická onemocnění, hypotyreóza, konkomitantní podávání některých léků.

Nežádoucí účinky: často až velmi často se vyskytují tachykardie, palpitace, zácpa, nevolnost, insomnie, závratě, parestezie, úzkost, pocení, sucho v ústech.

Limity klinického využití: Vysokou mírou predikce úspěšné léčby je dosažení poklesu hmotnosti nejméně o 4 kg v prvních třech měsících léčby. Bez snížení hmotnosti nelze očekávat žádné zlepšení kompenzace u pacientů s diabetem 2. typu.

Klinické poznámky: U responderů (osob, které redukuje hmotnost o více než 5 %) je zlepšení HbA_{1c} významné z hlediska absolutní hodnoty (pokles obvykle o více než 1 %, což je významné z hlediska prevence kardiovaskulárních i mikrovaskulárních komplikací, a odpovídá průměrnému potenciálu perorálních antiobezitiků). Část pacientů s DM2T netoleruje základní perorální antiobezitika, nebo jsou u nich kontraindikována, sibutramin může být vhodnou alternativou.

Zlepšení kompenzace diabetu koreluje se snížením hmotnosti. V praxi to znamená, že pokud pacient nereaguje poklesem hmotnosti není možno očekávat vliv na kompenzaci. Sibutramin pomůže dodržovat přísný režim životosprávy, je proto vždy pouze součástí komplexního přístupu, který je založen na důsledné edukaci. Nemocní občas očekávají redukci hmotnosti a zlepšení kompenzace DM2T bez změny životosprávy, takto sibutramin nefunguje.

Použitá literatura

- Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998 Sep 12; 352 (9131): 854-65.
- Johansen K. Efficacy of metformin in the treatment of NIDDM. Metaanalysis. *Diabetes Care*, 1999 Jan; 22 (1): 33-37.
- Wellington K. Rosiglitazone/Metformin. *Drugs* 2005; 65(11):1581-1592.

Carlsson SM et al. Metformin improves blood lipid pattern in nondiabetic patients with coronary heart disease. *J Int Med*, 1996, 240, s. 46 – 47.

Charbonnel B et al. Efficacy and safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor sitagliptin added to ongoing metformin therapy in patients with Type 2 diabetes inadequately controlled with metformin alone. *Diabetes care*, 2006; 29: 2638 -43.

DeFronzo RA et al. *International Textbook of Diabetes mellitus*. Wiley, 2004, Chichester.

Kahn CR et al. *Joslin's Diabetes Mellitus*. Fourteenth edition. Lippincott Williams and Wilkins, 2005, Philadelphia.

Nathan DM et al. Management of hyperglycemia in type 2 diabetes: A consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy: A consensus statement from American Diabetes Association and European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2006; 49: 1711 – 1721.

Standardy péče o nemocné s diabetes mellitus České diabetologické společnosti ČLS JEP. *DMEV* 2004, vol 7, s. 6 – 53.

Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of Fasting and Postprandial Plasma Glucose Increments to the Overall Diurnal Hyperglycemia of Type 2 Diabetic Patients. *Diabetes Care* 2003; 26(3): 881-885.

UK Prospective diabetes study (UKPDS) Group: UK diabetes prospective study 16. Overview of 6 years therapy of type II diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 1995, 44: 1246 – 1258.

Bonora E, Muggeo M: Postprandial blood glucose as a risk factor for cardiovascular disease in type II diabetes: the epidemiological evidence. *Diabetologia* 44: 2107-2114, 2001.

The DECODE Study group on behalf of the European Diabetes Epidemiology Group: Glucose tolerance and mortality: comparison of WHO and American Diabetes Association diagnostic criteria. *Lancet* 1999; 354: 617-621.

Levy J et al. Beta-cell deterioration determines the onset and the rate of progression of secondary dietary failure in type 2 diabetes mellitus: the 10 year follow up of the Belfast Diet Study. *Diabet Med* 1998, 15: 290 – 296.

UK Prospective diabetes study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998, 352: 837 – 853.

Postup, jakým jsou naše články připravovány: témata navržená redakční radou jsou zpracovávána vybranými odborníky z oboru a procházejí recenzí a event. dopracováním oponenty a redakční radou. Autor má možnost vlastního kritického pohledu, ale články reprezentují i názor redakční rady. Nadále proto nebudeme autory uvádět, v posledním čísle každého ročníku však naleznete souhrnné poděkování všem, kteří pro nás články do příslušného ročníku napsali. Podobně pracují i ostatní nezávislé lékové bulletiny (např. britský DTB), sdružené v Mezinárodní společnosti lékových bulletinů (ISDB), jejímž řádným členem jsou Farmakoterapeutické informace od roku 1996.

Farmakoterapeutické informace jsou vydávány Státním ústavem pro kontrolu léčiv a distribuovány jako příloha časopisu *Tempus Medicorum* a *Časopisu českých lékárníků*. Materiál publikovaný ve FI nemůže být používán pro žádnou formu reklamy, prodeje nebo publicity, ani nesmí být reprodukován bez svolení.

Šéfredaktor: MUDr. Marie Alušíková, CSc.

Odborní redaktori: MUDr. Jana Mladá, MUDr. Martina Kotulková

Výkonný redaktor: RNDr. Blanka Pospíšilová, CSc.

Redakční rada: Doc. MUDr. Š. Alušík, CSc., IPVZ; PharmDr. M. Beneš, SÚKL; Doc. MUDr. J. Fanta, DrSc., ONP Příbram; Prof. MUDr. Z. Fendrich, CSc., FaFUK; RNDr. J. Kramlová, lékárna FN Motol; MUDr. J. Leyer, Sante; MUDr. B. Seifert, praktický lékař; MUDr. H. Skalická, CSc., soukromý kardiolog; Prof. MUDr. T. Vaněk, CSc., FNKV; Prof. MUDr. J. Živný, DrSc., VFN.

Poradní sbor: Doc. MUDr. A. Hahn, CSc., FNKV; Doc. MUDr. K. Hynek, CSc., VFN; MUDr. M. Jirásková, CSc., VFN; Doc. MUDr. F. Perlík, CSc., VFN; Doc. MUDr. E. Růžičková, CSc., VFN; Prof. MUDr. J. Švihovec, DrSc., 2. LF UK; Doc. MUDr. P. Vavřík, CSc., VFN; MUDr. V. Vomáčka, FTN.

Náklad 52.000 výtisků

Korespondenci zasílejte na adresu: Redakce FI, Státní ústav pro kontrolu léčiv, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10

Na internetu naleznete FI na domovské stránce SÚKL (www.sukl.cz).



ISSN 1211 – 0647
MK ČR E 7101