

# K problematike liečby diabetu 2. typu derivátmi sulfonylurey

P. Borecký, D. Borecká

## Súhrn

Z histórie vieme, že deriváty sulfonylurey zažili svoj „boom“ v druhej polovici 20. storočia, ale ich „éra“ akoby končila príchodom najmä terapie založenej na účinku inkretínov. S pribúdaním výsledkov klinických štúdií sa podsúva otázka, či je možné hodnotiť deriváty sulfonylurey ako jednu skupinu – alebo – analogicky po skúsenostiach s biguanidmi, glitazónmi, gliptínmi či gliflozínmi – každú molekulu osobitne? Je zrejmé, že u nás používané deriváty SU predstavujú farmakologicky heterogénnu skupinu, ktorej zástupcovia sa líšia predovšetkým farmakodynamickými vlastnosťami, ale aj rozdielnym bezpečnostným klinickým profilom. Súčasné odporúčania niektorých odborných spoločností preferujú konkrétne deriváty SU (AAACE/ACE 2009; IDF 2010), hoci uvedené novšie analýzy nabádajú túto preferenciu prehodnotiť. Zatiaľ chýbajú taktiež ekvivalentne robustné dlhodobé štúdie, priamo porovnávajúce deriváty SU s novšími anti-diabetikami, ale pri zohľadnení nákladov na liečbu je použitie derivátov SU stále vysoko klinicky i farmakoekonomicky atraktívne: oddialenie potreby používania inzulínu o 8 až 14 rokov dnes relatívne lacnými derivátmi sulfonylurey je naďalej dobrým argumentom pre platcov zdravotnej starostlivosti i vo vyspelých ekonomikách.

## Kľúčové slová

deriváty sulfonylurey – sulfonylureový receptor SUR – selektivita pre SUR – glibenklamid – gliklazid – glyburid – glipizid – kardiovaskulárna bezpečnosť – onkogená bezpečnosť

## Summary

**Treatment of type 2 diabetes with sulfonylurea derivatives.** The second half of the 20th century had seen a boom sulfonylurea derivatives although this seems to have ended with an entry of new therapies, particularly the incretins. Data from clinical studies pose a question whether sulfonylurea derivatives should be considered as one group or, similar to biguanides, glitazones, gliptins or gliflozines, each molecule separately. The sulfonylurea (SU) derivatives used in Slovakia obviously form a pharmacologically heterogeneous group, differing in their pharmacodynamics as well as their safety profiles. Some of the currently available expert guidelines favour certain SU derivatives (AAACE/ACE 2009; IDF 2010), even though newer analyses suggest this should be reviewed. Robust long-term studies comparing SU derivatives with newer antidiabetics are lacking. However, the cost of treatment continues to make the use of SU derivatives attractive clinically and pharmaco-economically. Postponing the need for insulin treatment by 8 to 14 years with the relatively cheap SU derivatives is still a good argument for healthcare payers, including those in developed countries.

## Keywords

sulfonylurea derivatives – sulfonylurea receptor SUR – SUR selectivity – glibenclamide – gliclazide – glyburide – glipizide – cardiovascular safety – oncogenic safety

Podobne ako niektoré iné deriváty sulfónamidového typu (diuretiká, antikonvulzíva, protizápalové lieky), aj deriváty sulfonylurey s hypoglykemizujúcim účinkom vďaka za svoj objav extenzívnemu hľadaniu antimikrobiálnych látok, účinných v boji proti epidémiám, ktoré po stáročia decimovali ľudskú populáciu.

Objav hypoglykemizujúceho účinku derivátov sulfonylurey sa tradične pripisuje Marcelovi Janbonovi, ktorý hľadal príčiny častého výskytu hypoglykémie u pacientov liečených na brušný týfus sulfamidothiodiazolom. Hoci jeho pozorovanie v experimente potvrdil a už v roku 1942 prvýkrát publikoval

Auguste Loubatières, používanie SU derivátov ako anti-diabetík sa dočkalo uvedenia do širokej klinickej praxe až koncom 50. rokov [1].

Boj s infekčnými chorobami nakoniec pomohol na svet aj inej účinnej látke – metformínu – ktorého účinky skúmal v Pasteurovom inštitúte v súvislosti s liečbou malárie a chrípky taktiež v čase druhej svetovej vojny ďalší Francúz – Jean Stern. Podobne ako deriváty SU, metformín sa v Európe etabloval ako anti-diabetikum až v roku 1959 a trvalo viac ako tri ďalšie desaťročia (1995), kým metformín akceptovala aj FDA [2].

Keď sa nám dnes zdá, že boj s epidémiami infekčných chorôb máme aspoň čiastočne pod kontrolou, „epidémia“ diabetu sa javí novou hrozbou nielen v rozvinutých krajinách. Preto hľadanie nových účinnejších a bezpečných anti-diabetík je plne opodstatnené a s prehlbovaním vedomostí o patogenéze diabetu sa farmakologická intervencia uberá cestou ovplyvnenia všetkých známych mechanizmov regulácie homeostázy glukózy v našom organizme. Kým v 90. rokoch boli k liečbe diabetu používané prioritne 2 – 3 liekové skupiny, dnes ich je aktívne používaných u nás či vo svete 11. Nakoľko použitie konkrét-

neho antidiabetika predstavuje viacmenej vždy multiorgánový, resp. „multitkanivový“ zásah, poznáme dnes už aj potenciálne riziká či „slepé uličky“, nie však vždy rozpoznané v období ešte pred uvedením novej molekuly/lieku na trh. Len u novších antidiabetík vznikli doteraz veľké otázniky v skupinách tiazolidindiónov, gliptínov [3] či najnovšie ešte na trh neuvedených gliflozínov (dapagliflozín) [4], ale takmer žiadna nová účinná látka nezostala bez aspoň načrtnutia takých závažných nežiaducich účinkov, aby ňou bolo možné liečiť každého diabetika bez ohľadu na prítomné komorbidity a riziká. Keďže antidiabetiká sa užívajú „doživotne“, otázka dlhodobej bezpečnosti hypoglykemizujúcich látok sa rozširuje z hodnotenia len ich samotného „antidiabetogénneho“ účinku na oveľa širšie spektrum účinkov, a to predovšetkým z hľadiska kardiovaskulárnej a onkogennej bezpečnosti. Nanešťastie – predmarketingové registračné skúšanie vo väčšine prípadov skúma účinnosť a bezpečnosť nového lieku tak, ako to definujú regulačné úrady jednotlivých krajín, ale vo väčšine prípadov len na úrovni „non-inferiority“ v ovplyvňovaní základných parametrov, ale žiadna z takto definovaných štúdií nemá ambíciu ani potenciál hodnotiť dlhodobú bezpečnosť z hľadiska ovplyvnenia imunitného systému, krvotvorby, cievneho rizika či onkogenézy. Preto sa interpretácia nového lieku uberať cestou „milimetrológie“ (napr. hodnôt poklesu krvného tlaku u antihypertenzíva) či „percentuológie“ (napr. ovplyvnenia Hb<sub>A1c</sub> u antidiabetika), ale nie tým, čo môže byť závažnou, resp. až fatálnou komplikáciou zavádzanej novej liečby. Práve absencia komplexnejšieho pohľadu na bezpečnosť nových liečiv viedla napr. FDA k vypracovaniu prísnejších smerníc pre zavádzanie nových molekúl a hodnotenie ich bezpečnostného profilu z dlhodobého hľadiska [5]. Uvedený prístup akcentuje – **okrem Slovenska** všade vo svete uznávanú a stále viac a viac presadzovanú – **zvýšenú potrebu dlhodobého postmarketingového sle-**

**dovania liekov v epidemiologických štúdiách** [6].

Takže – natíska sa otázka, aké je dnes vlastne postavenie najstarších orálnych antidiabetík?

Z histórie vieme, že kým deriváty sulfonylurey zažili svoj „boom“ v druhej polovici 20. storočia, ich „éra“ akoby končila príchodom najmä terapie založenej na účinku inkretínov. Deriváty (bi)guanidov čakali „v tieni sulfonylurey“ na svoje miesto na výslni takmer polstoročie, kým sa – s rozplynutím preceňovaných obáv z indukcie laktátovej acidózy [7] – akceptovala pozícia metformínu ako bazálneho antidiabetika, hoci na Slovensku aj napriek existencii smerníc odborných spoločností (ADA/EASD 2002) bolo ešte v roku 2007 používaných viac derivátov SU ako metformínu.

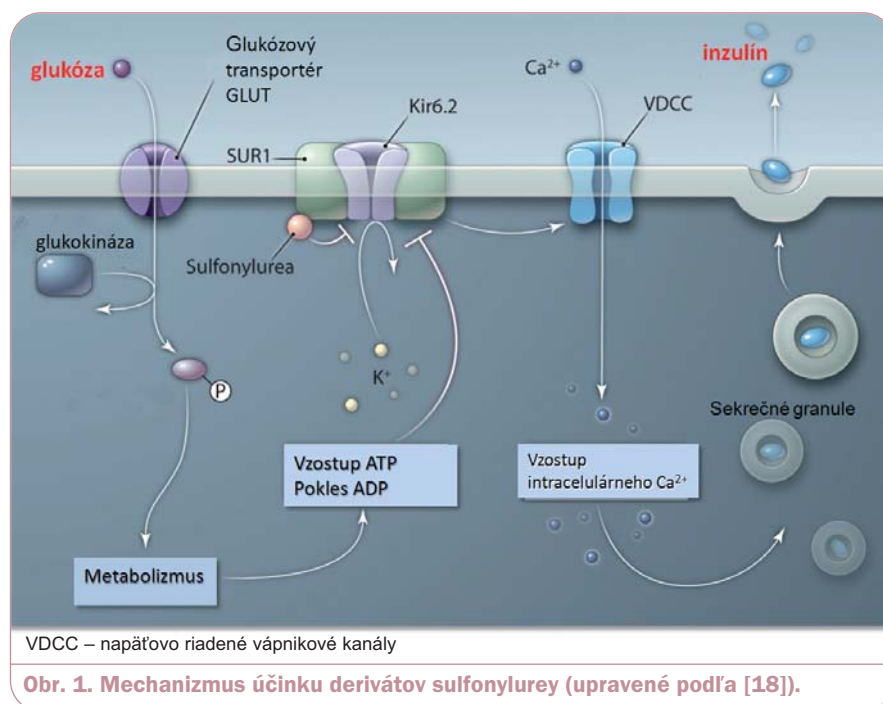
Keďže sa deriváty sulfonylurey považujú za potentné, resp. najpotentnejšie orálne hypoglykemizujúce lieky, ich klinická hodnota je nesporná. Ale – aj vďaka dĺžke ich používania v liečbe a pribúdajúcim vedomostiam o patofyziológii diabetu – ich používanie sprevádzajú otázky týkajúce sa správnosti využívania ich samotného mechanizmu účinku, ako aj otázky týkajúce sa

krátkodobej i dlhodobej bezpečnosti liečby. S pribúdaním výsledkov klinických štúdií sa podsúva otázka, či je možné hodnotiť deriváty sulfonylurey ako jednu skupinu – alebo – analogicky po skúsenostiach s biguanidmi, glitazónmi, gliptínmi či gliflozínmi – každú molekulu osobitne?

## DERIVÁTY SULFONYLUREY A MECHANIZMUS ÚČINKU

Mechanizmus účinku derivátov SU je pomerne dobre známy a je mediovaný väzbou sulfonylureového derivátu (SU) na špecifický sulfonylureový receptor (SUR), lokalizovaný na ATP-dependentných káliových kanáloch (K<sub>ATP</sub>). Väzba spôsobí inhibíciu výtoku kálie z bunky, čo vedie depolarizáciu bunkovej membrány s následným otvorením napäťovo riadených vápnikových kanálov. Následný vtok vápnika stimuluje **exocytózu inzulínu z jeho cytoplazmatických sekrečných granúl** (obr. 1) [8,9].

K<sub>ATP</sub> kanál tvorí heterooktomernú štruktúru, tvorenú 4 samotnými membránovými **pórmí tvoriacimi podjednotkami Kir6.x a 4 riadiacimi SUR podjednotkami**. Existujú dve izoformy Kir6.x: Kir6.2 a Kir6.1 a tri základné izoformy SUR: SUR1, SUR2A a SUR2B.



Predominantne sa Kir6.2 spája so SUR1 a tvorí  $K_{ATP}$  kanál betabuniek pankreasu, kým kombinácia SUR2B a Kir6.1 alebo Kir6.2 je zastúpená v bunkách hladkej svaloviny ciev a kombinácia SUR2A a Kir6.2 v myokardiálnych bunkách, aj keď niektoré animálne modely preukázali farmakologicky významnú prítomnosť oboch SUR1 i SUR2A v sarkoleme srdcových buniek [10]. SUR1 ovplyvňuje Kir6.2 zvyšovaním jeho senzitivity na ATP, zvyšovaním priechodnosti póru i intenzity jeho odpovede na farmaká. Predpokladá sa priama **SUR2A regulácia expresie a funkčnosti  $K_{ATP}$  kanálov** v sarkoleme myokardiálnych buniek [11].

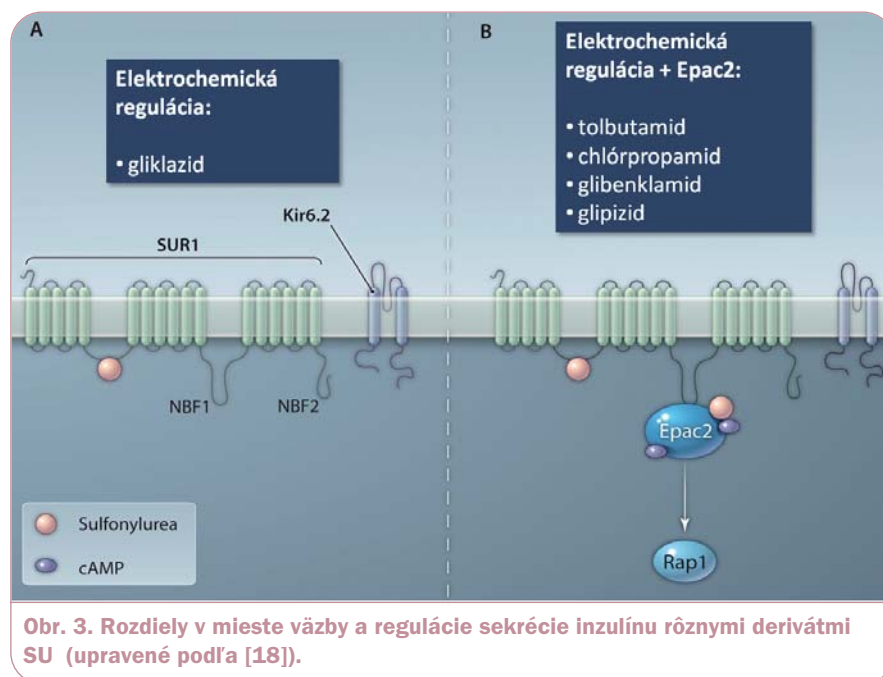
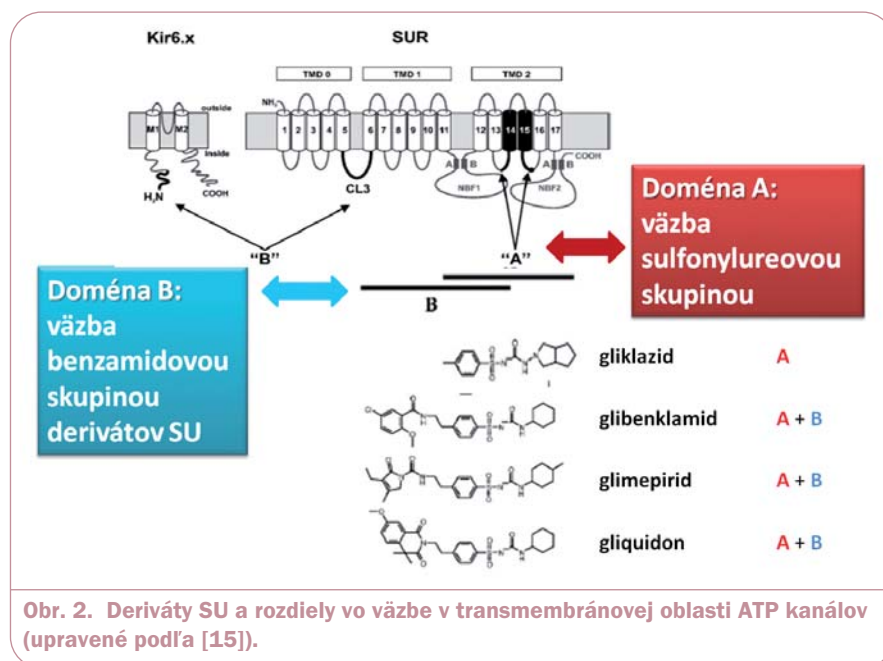
Samotný SU receptor patrí do skupiny transmembránových proteínov – transportérov zo skupiny ABC (ATP-Binding Cassette transporter), ale slúži výhradne ako **regulátor iontových kanálov**. K svojej funkcii využíva energiu získanú z hydrolýzy ATP vo svojich špecifických doménach viažucich nukleotidy (Nucleotide-Binding Domains, NBD), ktoré sa nachádzajú vo vnútrobunkovej časti štruktúry SUR. Z experimentu vyplýva, že k aktivácii  $K_{ATP}$  dochádza aj bez vzostupu ATP, len samotnou zvýšenou intracelulárnou koncentráciou glukózy, resp. intermediárnych produktov glykolýzy a ich interakcie s Kir6.2. Kir6.2 zvyšuje hydrolýzu ATP, potrebnú pre funkciu SUR, ale samotný Kir môže byť inhibovaný napríklad zvýšeným intracelulárnym obsahom cholesterolu. K väzbe ATP je potrebná prítomnosť magnézia. Všetky tieto situácie môžu mať preto biologický, resp. klinický pendant [12–14].

Medzi jednotlivými derivátmi SU existujú farmakologické rozdiely, dané ich samotnou chemickou štruktúrou. Kým tolbutamid, gliklazid a glibornurid sú „krátkoreťazcové“ deriváty, glibenklamid, glimepirid a gliquidon sú „dlhoreťazcové“ deriváty, ktoré obsahujú okrem **sulfonylureovej skupiny** (spoločnej pre krátko- aj dlhoreťazcové deriváty) aj **benzamidovú skupinu**. Práve prítomnosťou tejto skupiny sa vysvetľuje „neselektivita“ dlhoreťazco-

vých derivátov, nakoľko na SUR2 receptory sa viaže len derivát s benzamidovou skupinou, kým na SUR1 sa viažu deriváty svojou sulfonylureovou i benzamidovou skupinou [1]. Predpokladá sa, že benzamidová skupina sa viaže aj priamo na štruktúru Kir (obr. 2) [15].

Výskum v oblasti inkretínov priniesol aj novú hypotézu, podľa ktorej sa jednotlivé deriváty SU viažu rozdielnym spôsobom aj na ďalšie regulačné štruk-

túry transdukcie signálu – tzv. výmenné proteíny aktivované priamo cAMP – **Epac** (Exchange proteins activated directly by cAMP), ktoré mediujú na cAMP závislé bunkové funkcie aktiváciou GTP-áz Rap1 a 2 (bunková adhézia, spájanie buniek endotelu, konfigurácia cytoskeletárnych mikrotubulov, sekrečné granuly...) vrátane ovplyvňovania **mobilizácie vnútrobunkového vápnika i aktivity SUR1**. Vzhľadom na distribúciu Epac (Epac1 a Epac2) v endokrinne aktívnych



tkanivách (nadobličky, pankreasu...) či v mozgu, môže byť afinita rozdielnych derivátov SU k Epac príčinou aj odlišných extrapancreatických účinkov, prípadne inšpiráciou k vývoju nových antidiabetík selektívne ovplyvňujúcich len pankreatický Epac2 [16–18], aj keď existuje kritický pohľad na využiteľnosť tohto mechanizmu (obr. 3) [19].

Keďže  $K_{ATP}$  kanál sa nachádza vo vyššom zastúpení aj na povrchu inzulínových granúl v cytoplazme, predpokladá sa, že SUR1 je úzko spätý nielen s iniciáciou exocytózy inzulínu, ale že **SUR1 reguluje aj samotný mechanizmus kolekcie inzulínu** – vrátane tvorby samotných sekrečných granúl interakciou s mikrotubulami cytoskeletu [20]. Z hľadiska efektu ochrany kardiomyocytu je zaujímavé zistenie o lokalizácii **mitochondriálnych  $K_{ATP}$  kanálov** (mito $K_{ATP}$  kanál) a ich funkcii pri metabolickom/anoxickom strese, resp. „preconditioningu“ [10].

Hoci sa deriváty sulfonylurey klasicky radia medzi **inzulínové sekretagogá**, v experimentálnych podmienkach vykazujú niektorí zástupcovia aj **inzulín-senzitizačný efekt**.

Glimepirid a gliklazid **zvyšujú expresiu Kir6.2, zvyšujú denzitu inzulínových receptorov** v adipocytoch a sínusoidálnych bunkách v pečeni, **zvyšujú expresiu GLUT-2 a GLUT-4**, čo nebolo pozorované u repaglinidu [21]. U hyperinzulinemických hyperglykemických myši (KK-Ay) glimepirid, ale nie glibenklamid a gliklazid, znižuje glykémiu, hyperinzulinémiu i  $HbA_{1c}$  [22]. V experimente sa glimepirid, glipizid, gliquidon a glibenklamid prejavili ako **priame ligandy PPAR $\gamma$**  nukleárných receptorov, pričom dosiahli 16 – 25 % maximálnej metabolickej odpovede pioglitazónu. To môže čiastočne vysvetliť aj **vzostup adiponektínu a pokles leptínu**, sprevádzajúce liečbu glimepiridom [23–26].

### HYPOGLYKEMICKÁ ÚČINNOSŤ DERIVÁTOV SULFONYLUREY

Z hľadiska hypoglykemizujúceho účinku sa mimo inzulínu považujú metformín

a deriváty sulfonylurey za **najúčinnejšie orálne hypoglykemizujúce lieky s priemerným poklesom  $HbA_{1c}$  1,5 – 2 %** [8,9], podľa metaanalýzy 61 štúdií Sherifaliová udáva efektívitu **1 – 1,25 %** s tým, že na každé zvýšenie 1 %  $HbA_{1c}$  pri iniciácii liečby pripadá o 0,5 % väčší pokles  $HbA_{1c}$  po 6 mesiacoch liečby [27], čo sa potom premieta do „efektivity liečby“ pri porovnávaní rozdielnych populácií a derivátov.

Aj keď neexistuje priame súčasné klinické porovnanie všetkých derivátov, v experimente na psoch bolo z hľadiska hodnoteného vzostupu inzulínémie a poklesu glykémie stanovené poradie účinnosti nasledovne: **glibenklamid > gliklazid > glipizid > glimepirid** [22].

Pri hodnotení samotného sekretagogického účinku je potrebné spomenúť priaznivý fenomén poklesu iniciálne SU indukovanej hyperinzulinémie pri chronickej liečbe, ale bez poklesu hypoglykemizujúceho účinku. Mechanizmus nie je celkom známy, predpokladajú sa extrapancreatické účinky znižujúce práve inzulínovú rezistenciu [8].

Diskutovaným klinickým problémom je **sekundárne zlyhanie liečby** derivátmi SU, ktoré sa vyskytuje asi **u 5 – 10 % pacientov** ročne [2,9,28] a vyžaduje zmenu terapie. Na konci 5-ročného sledovania v súbore 4 360 pacientov monoterapia glibenklamidom vykazovala 34% sekundárne zlyhanie, kým monoterapia merformínom len 21% a rozigitazónom len 15% [28]. Harrover v škótskej štúdií po 1 roku liečby udáva 80% kontrolu glykémie gliklazidom, 74% kontrolu glibenklamidom a len 40% gliquidonom a glipizidom. **Zlyhanie liečby po 5 rokoch** sledovania zistili **len u 7 % pacientov liečených gliklazidom**, u 17,9 % liečených glibenklamidom, u 25,6 % na glipizide. Navyše – gliklazid u 49 % pacientov dokázal kontrolovať hyperglykémiu, ktorá nebola dostatočne korigovaná iným derivátom SU [29].

Aj tu pravdepodobne existujú rozdiely v tom, ako jednotlivé deriváty uplatňujú svoj inzulín-deplečný účinok na úrovni beta bunky pankreasu a ako rýchlo ju

„vyčerpávajú“. V priamom porovnaní **gliklazid oddaľoval potrebu inzulínoterapie v priemere o 14,5 roka**, kým glibenklamid v priemere o 8 rokov [30]. Uvedený rozdiel v efektívite možno pravdepodobne vysvetliť aspoň čiastočne **antiapoptotickým účinkom gliklazidu**, sprostredkovaným najmä anti-oxidačným účinkom [31–35], ktorý ale nebol potvrdený napr. u glibenklamidu [36] a naopak: **prooxidačný účinok a neenzymatickú glykáciu zvyšujúci účinok bol zistený u gliquidonu** [37].

Do problematiky **primárneho zlyhania liečby** derivátmi SU vnieslo svetlo zistenie spojitosti viac ako 40 identifikovaných polymorfizmov niektorých génov, asociovaných so vznikom diabetu 2. typu. Zatiaľ najsilnejšia asociácia sa preukázala pri polymorfizme génu kódujúceho transkripčného faktoru 7podobný faktor 2 (Transcription factor 7-like 2): gén *TCF7L2*. Tento gén aspoň čiastočne zodpovedá za maturáciu pankreasu vrátane Langerhansových ostrovčekov. Bodovej mutácii rs7903146:C>T sa pripisuje porucha regulácie uvoľňovania inzulínu, pravdepodobne spôsobenej funkčnou poruchou signalizácie GLP-1, moduláciou odpovede na inkretíny, ale aj neadekvátnej odpovede na vstup samotnej glukózy do bunky [38]. Ďalšiu rizikóvu variantu génu *TCF7L2* predstavuje polymorfizmus rs12255372. Pearson et al v kohorte 971 pacientov na liečbe SU s polymorfizmom rs12255372 (T/T vs G/G), ktorí boli zastúpení približne **v 12 % v celom súbore**, zistili, že nosiči polymorfizmu mali takmer 2-násobné riziko zlyhania liečby: nedosiahnutie  $HbA_{1c} < 7 %$  do 12 mesiacov liečby [39], čo bolo potvrdené aj v ďalších prácach [40,41]. Tkáč et al zistili, že homozygotná forma polymorfizmu (EE) rs5219 génu *KCNJ11*, kódujúceho Kir6.2, je oproti genotypom EK a KK spojená s nižšou odpoveďou na gliklazid (rozdiel 0,35 %  $HbA_{1c}$  medzi skupinami), ale nie na glimepirid či glibenklamid [42].

Špecifickou indikáciou je **použitie derivátov SU v liečbe niektorých foriem diabetu mladistvých (MODY) a permanentného neonatálneho dia-**



**betu.** U prvej zmienenej formy monogénového diabetu sa jedná o mutáciu transkripčného hepatálneho nukleárneho faktora-1 $\beta$  (HNF-1 $\beta$  : MODY3; 70 % všetkých MODY), resp. HNF4 $\alpha$  (MODY1) a inzulínového promótorového faktora 1 (IPF1: MODY), riadiacich aj postprandiálnu tvorbu ATP a funkciu vápnikových kanálov, regulujúcich sekréciu inzulínu. Pri permanentnom neonatálnom diabete, reagujúcom na liečbu SU, sa jedná primárne o mutáciu *KCNJ11* génu, ktorý kóduje pór Kir6.2, alebo o mutáciu génu *ABCC8*, kódujúceho SUR1 receptor. V závislosti od stupňa poklesu senzitivity SUR a Kir na ATP dochádza k vystupňovaniu fenotypových prejavov mutácií: od diabetu až po DEND syndróm (Developmental delay, Epilepsy, and Neonatal Diabetes) [43,44].

### BEZPEČNOSŤ LIEČBY

Nakoľko sú deriváty sulfonylurey **metabolizované v pečeni a vylučujú sa obličkami**, funkčný stav týchto orgánov je potrebné zhodnotiť pred iniciáciou liečby. **Pri závažnom obličkovom postihnutí** je liekom voľby **gliquidon**, nakoľko sa vylučuje až v 95 % žlčou. Gliquidon sa ukázal byť účinným a bezpečným aj u pacientov po transplantácii obličiek. Pre vysokú väzbu na albumín (> 90 %) je potrebné zhodnotiť všetky možné farmakokinetické **interakcie s konkomitantnou liečbou**. Napríklad atorvastatín zvyšuje takmer 4-násobne vrcholovú plazmatickú koncentráciu glimepiridu, kým rosuvastatín len približne 2-násobne, pričom súčasne klesá aj klírens glimepiridu [45]. Kalciové blokátory (verapamil) môžu zasa farmakodynamicky blokať kalcium-mobilizačný efekt SU derivátov.

V otázkach bezpečnosti sa spájajú deriváty SU aj s indíciou zvyšovania výskytu **akútnej pankreatitídy**. Lai et al v populácii takmer 20 000 taiwanských diabetikov a 78 000 nediabetikov sledovali výskyt akútnej pankreatitídy a spolupodmieňujúcich faktorov. Zistili, že pacienti s diabetom sú oproti nediabetickej populácii zaťažení 1,89-násobným rizikom vzniku akútnej pankreatitídy,

pričom **samotná liečba diabetu riziko výskytu pankreatitídy znižuje** úmerne s počtom antidiabetík a dĺžkou trvania liečby (OR 0,31). Hlavnými RF boli alkoholizmus, HCV infekcia a cholelitiáza [46]. González-Pérez et al [47] podrobili viac ako 85 000 anglických diabetikov a 200 000 nediabetikov podobnej analýze. Dospeli taktiež k záveru, že samotný DM je spojený s 1,37-násobným rizikom vzniku pankreatitídy, nezistili jej závislosť na orálnej antidiabetickej liečbe (**indiferentný vplyv**), resp. zistili, že **liečba inzulínom znižuje riziko pankreatitídy na 1/3** (OR 0,35). Pre porovnanie s inkretínovou liečbou: podľa výsledkov analýzy databázy nežiaducich účinkov FDA **sitagliptín a exenatid zvyšujú riziko vzniku akútnej pankreatitídy viac ako 6-násobne (!)** [3], podobne v inej práci aj liraglutid, navyše zaťažený podozrením potenciácie karcinogenézy štítnej žľazy [48].

Špecifickým problémom sú **hypoglykémie v súvislosti s antidiabeticou liečbou**. Štatistiky z rôznych prác sa rôznia vzhľadom na nie vždy jednotnú definíciu hypoglykémie, resp. jej závažnosti, pričom problémom môže byť aj samotný skórovací či reportovací systém, prípadne fenomén neuvedomovania si hypoglykémie [49]. Bodmer et al [50] v populácii viac ako 50 000 anglických diabetikov hodnotili riziko laktátovej acidózy a hypoglykémie v súvislosti s liečbou metforminom a derivátmi SU. V súbore sa vyskytlo 73 závažných hypoglykémii (urgentná hospitalizácia a/alebo úmrtie), pričom celkovo sa hypoglykémia vyskytla u 4,1 % pacientov. **Liečba metformínom zvyšovala riziko hypoglykémie 1,42-krát**, kým **liečba sulfonylureou 2,79-krát** (gliklazid, glibenklamid, glimepirid). Riziko hypoglykémie sa zvyšovalo u fajčiarov a v iníciačných fázach liečby. **Riziko laktátovej acidózy** (celkovo 7 prípadov, z toho len 1 na monoterapii metformínom a 4 v kombinácii so SU) bolo pri extrapolácii reálnej incidencie 3,3/100 000 patientskych rokov pre metformín a 4,8 pre deriváty SU, pričom rizikovým faktorom bolo srdcové zlyhávanie, sepsa

a obličková nedostatočnosť. V prehľadovom článku Langtry et al [51] udávajú výskyt hypoglykémie u štandardného glimepiridu 10 – 20 % v 1. roku liečby, Harrower [29] v podobnom prehľade u štandardného gliklazidu 0 – 13,9 % (tamtiež glibenklamid 31,5 %!). V štúdií ADVANCE s gliklazidom s riadeným uvoľňovaním bol výskyt hypoglykémii v súbore 11 000 pacientov v 5-ročnom sledovaní aspoň jednej epizódy hypoglykémii v štandardnom ramene 1,5 %, v intenzívnom 2,7 % s ročnou incidenciou 0,6 %. V štúdií ACCORD v podobne veľkom súbore dominantne liečenom glimepiridom (78 %) bol v konvenčnej skupine výskyt hypoglykémie 5,1 % a v intenzívnej skupine 16,2 %, hoci pacienti boli vo vyššej miere liečení aj inými antidiabetikami – vrátane inzulínu [52]. Z hľadiska rizika navodenia hypoglykémie sa považuje za **najrizikovejší glibenklamid**, k čomu prispievajú – na rozdiel od glimepiridu a glipizidu – aj **jeho metabolity**. Tým sa vysvetľuje aj **prolongované trvanie hypoglykémie** u glibenklamidu [53]. Gökalp et al [54] našli závislosť polymorfizmov CYP2C9, CYP2C8 a CYP2C19 a hypoglykémie mierneho stupňa, pričom hypoglykémia pri liečbe gliklazidom, ale nie glimepiridom a glipizidom, bola asociovaná s CYP2C9 polymorfizmom.

Za rizikové faktory hypoglykémie sa štandardne považujú protrahovaný účinok, resp. galenická forma, poškodenie obličiek, vyšší vek a nepravidelné užívanie lieku [50]. Uvedené klinické rozdiely sa dajú čiastočne vysvetliť rozdielnou farmakodynamikou jednotlivých derivátov, pričom pravdepodobne najdôležitejšiu úlohu hrá afinita derivátu a rýchlosť disociácie (reverzibility) SU z väzby na SUR. Gliklazid a tolbutamid blokujú SUR1 **s vysokou afinitou**, ale blokáda je **reverzibilná s rýchlou disociáciou**, kým glibenklamid a glimepirid blokujú neselektívne SUR1 a SUR2 s rovnakou afinitou s reverzibilnou blokádou len v kardiomyocytoch (SUR2A), ale len veľmi pomaly disociujú v pankrease (SUR1) (obr. 4) [55–57]. Uvedené rozdiely sú dané prítomnosťou benzami-

**Obr. 4. Farmakologické rozdiely derivátov SU (upravené podľa [9,15,56,57,68,84,85]).**

Účinná látka	Obchodný názov	Dávkovanie (mg/deň)	Dávkovanie (x-krát denne)	Trvanie účinku (hod)	Väzba na SUR1/afinita k receptoru	Väzba na SUR2/afinita k receptoru	Rýchlosť disociácie väzby na SUR1	Rýchlosť disociácie väzby na SUR2
Gliklazid MR	Diaprel Gliklazide Gamma...	30 – 120	1×	24	+ / vysoká	- / nízka	rýchlo	–
Glimepirid	Amaryl Glemid Oltar...	1 – 6	1×	12 – 24	+ / vysoká	+ / vysoká	pomaly	rýchlo
Glibenklamid	Maninil Glukobene	1,75 – 10,5 (mikronizovaný)	1 – 2×	24	+ / vysoká	+ / vysoká	pomaly	rýchlo
Glipizid/GITS	Minidiab/ GlucotrolXL	2,5 – 20/ 5 – 2	1×	24	+ / vysoká	- / nízka	*	*
Gliquidon	Glurenorm	15 – 180	2 – 3×	5 – 7	+ / vysoká	+ / vysoká	*	*

\*v dobe prípravy článku autorom nedostupné údaje

dového cyklu, ktorý umožňuje ich dvojitú väzbu na receptor, čo znižuje možnosť ich disociácie. Molekula gliklazidu benzamidovú skupinu neobsahuje. V štúdií GUIDE, porovnávajúce gliklazid v retardovanej forme a glimepirid v súbore 845 pacientov v priemere 27-týždňovom sledovaní, bol výskyt hypoglykémii v gliklazidovej skupine v monoterapii 5,3 vs 9,6 % u glimepiridu, pri kombinácii s metformínom 2,6 vs 8,7 % v glimepiridovej skupine [58]. V kontexte vyššie uvedených štúdií galenická úprava glimepiridu i gliklazidu s predĺženým uvoľňovaním evidentne nezvyšila riziko. Pokles incidencie hypoglykémii súvisi pravdepodobne s poklesom pulzov s vysokou dostupnosťou účinnej látky na receptore. Aj v tomto prípade bola incidencia nižšia u retardovanej formy gliklazidu ako u glimepiridu. Pri hodnotení rizika a príčin hypoglykémii je potrebné **vždy zvážiť aj možnosť farmakokinetických interakcií** s inými liekmi.

Nepriamy efekt v regulácii glykémie môže byť aj v rozdielnom vplyve jednotlivých derivátov SU na **diferenciáciu tukových buniek**, mediovanú PPAR $\gamma$ , a tým aj druhotné ovplyvnenie adipokínov, ktoré hypertrofické adipocyty produkujú.

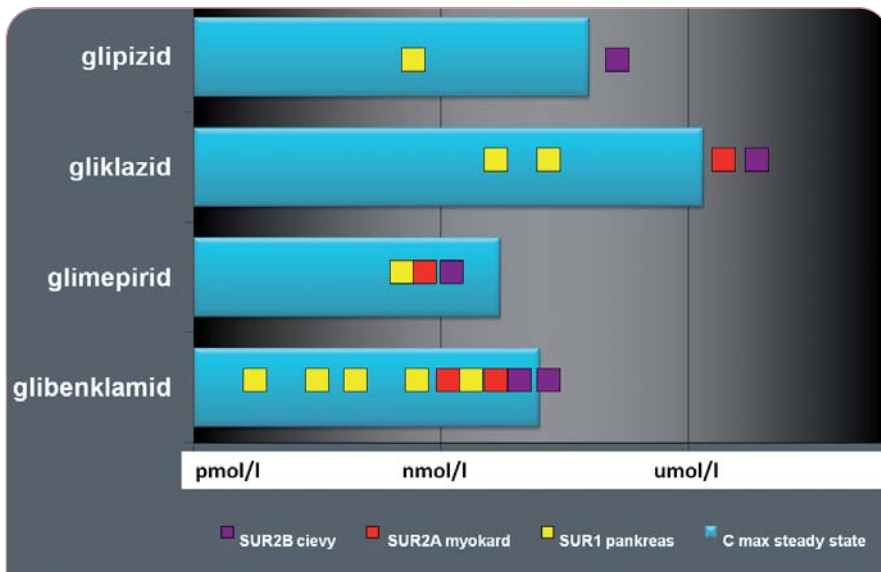
Glimepirid aj glibenklamid **zvyšujú expresiu TNF $\alpha$** , ktorého zvýšené hladiny sú asociované s inzulínovou rezis-

tenciou a obezitou v dôsledku hypertrofiie tukového tkaniva v prospech veľkých, metabolicky aktívnych adipocytov za súčasného vzostupu inzulínémie. Iným možným, na redistribúciu tuku participujúcim, mechanizmom je interakcia s PPAR $\gamma$ , známa u glitazónov [24,25,59].

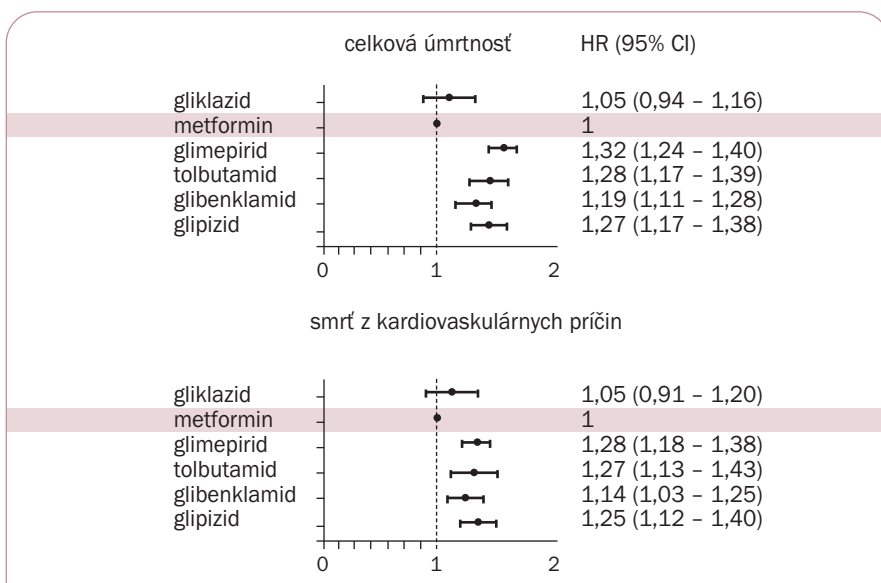
### KARDIOVASKULÁRNA BEZPEČNOSŤ DERIVÁTOV SULFONYLUREY

Ďalšou často diskutovanou otázkou je kardiovaskulárna bezpečnosť derivátov sulfonylurey, ktorým sa úhrne vyčítajú niektoré nepriaznivé účinky. Patrí medzi ne pokles pokojového koronárneho prietoku, pokles kontraktility po ischemizácii a zväčšenie infarktového ložiska, maskovanie elevácie ST segmentu, proarytmogénny potenciál, anulácia ischemického preconditioningu či zvýšenie mortality u pacientov po koronárnej angioplastike [60,61,86]. Je síce pravdou, že veľké štúdie ako ACCORD či ADVANCE nepotvrdili priaznivý vplyv derivátov SU na makrovaskulárne komplikácie [62], ale aj v kontexte už spomínaných poznatkov o regulácii glykemickej homeostázy, ako aj farmakodynamických i farmakokinetických rozdielov medzi jednotlivými zástupcami je potrebné hodnotiť možné riziká súvisiace s liečbou jednotlivými derivátmi SU osobitne.

Za normálnych podmienok je K<sub>ATP</sub> predominantne zatvorený a otvára sa len pri ťažkom metabolickom strese, spôsobenom napríklad anoxiou, metabolickou inhibíciou či ischemiou. Tým sa skrúti trvanie akčného potenciálu, čo zníži vtok, a tým aj nálož vápnika, čo následne zníži silu, a tým aj množstvo ku kontrakcii potrebnej energie. Tieto deje bránia energetickému vyčerpaniu kardiomyocytu a sú aspoň časťou vysvetlenia mechanizmov ochrany, úhrne nazývaných **ischemický „preconditioning“** [63]. Samozrejme – táto ochrana srdca je aj samolimitujúca, nakoľko nadhraničný pokles kontraktility môže spôsobiť zlyhanie srdca ako pumpy. Ischemický preconditioning zlepšujú látky ako adenosín alebo acetylchólin, inhibuje ho glibenklamid [10], glimepirid ho blokuje menej ako glibenklamid [64], gliklazid ho neblokuje [65], čo môže byť vysvetlené spomínanou regulačnou úlohou SUR2A na funkčnosť K<sub>ATP</sub> kanálov. Nakoľko však s vekom klesá počet K<sub>ATP</sub> kanálov – predovšetkým u žien v závislosti na hladinách estrogénov, ktoré regulujú expresiu SUR2A – je možné, že práve týmto mechanizmom sa myokard stáva vo vyššom veku citlivejším na ischemiu [66]. V experimente na zvierati indukovaná zvýšená expresia SUR2A receptorov



Obr. 5. IC<sub>50</sub> pre K<sub>ATP</sub> kanál v β-bunkách pankreasu, v kardiomyocytoch a v bunkách hladkej svaloviny ciev pri ustálených plazmatických koncentráciách liečiv (upravené podľa [68]).



Obr. 6. Meta-analýza súboru 75 354 diabetikov bez IM v anamnéze: vplyv monoterapie vybranými SU antidiabetikami na celkovú a kardiovaskulárnu mortalitu (upravené podľa [69]).

zvyšuje toleranciu ischémie a znižuje rozsah infarktu [67]. Analogicky – látky, ktorých účinok preconditioning znižujú, sa môžu u starších pacientov prejavovať akcentovane nepriaznivo. Keďže predominantne sú v srdci a cievach zastúpené SUR2 receptory, inkriminovaná selektivita, resp. neselektivita môže byť kľúčom k predikcii kardiovaskulárneho rizika.

Abdelmoneim et al [68] sledovali vzťah variácií plazmatických koncentrá-

cií jednotlivých SUR ligandov v ustálenom stave, ich selektivitu a schopnosť inhibovať jednotlivé podtypy SU receptorov (hodnotené ako IC<sub>50</sub>). V ustálenom stave jedine **glipizid a gliklazid** vykazovali „čistú“ väzbu na SUR1. Väzba glimepiridu a glibenklamidu na SUR1, SUR2A a SUR2B bola v plnom terapeutickom rozpätí a u glimepiridu prakticky u identických plazmatických koncentrácií pre všetky typy receptorov.

V tomto sledovaní tiež testované glinidy (nateglinid a mitiglinid) boli takisto „čisté“ SUR1 ligandy (obr. 5).

Schrammová et al [69] v 9-ročnom sledovaní hodnotili v **súbore 107 806 pacientov, z ktorých 9 607 prekonalo v minulosti infarkt myokardu**, vplyv monoterapie metformínom a derivátmi SU na **riziko KV príhod a KV a celkovej mortality**. V porovnaní s metformínom (referencia 1,0) jedine gliklazid sa nelíšil vo výskyte sledovaných parametrov v skupine diabetikov-nekardiakov a ani v podskupine „diabetikov-kardiakov“ (1,05, resp. 0,9-násobné), kým u glimepiridu bolo riziko 1,32, resp. 1,30-násobné, u glipizidu 1,27, resp. 1,53-násobné a u glibenklamidu 1,19, resp. 1,47-násobné (obr. 6, 7). Tieto výsledky sú v súlade s prácou Pantalone et al [87], ktorí v súbore 11 141 diabetikov 2. typu s alebo bez anamnézy KV ochorenia sledovali vplyv monoterapie derivátmi SU na celkovú mortalitu. Kým v celej skupine neboli zistené rozdiely v prežívaní, u pacientov s prekonaným IM glipizid oproti glimepiridu zvyšoval riziko úmrtia 1,39-násobne a oproti glibenklamidu 1,03-násobne, čo – aj v kontexte predtým uvedenej práce – stavia **glipizid a glibenklamid do pozície liečiv nevhodných u ischemických kardiopatií**.

Hoci sa do konceptu tkanivovej selektivity derivátov SU nehodí práve „pankreasoselektívny“ glipizid, koncept tkanivovej selektivity, viacnásobnej väzby na SUR a neovplyvňovania Epac signalizácie, ako aj kardiovaskulárnej bezpečnosti v rámci neovplyvňovania adaptačných mechanizmov myokardu na ischémii, vyčleňujú gliklazid spomedzi ostatných SU derivátov ako liek s výhodným profilom a dobrou klinickou podporou práve u pacientov s ischemickou chorobou srdca. Čiastočne k tomu môžu prispievať aj iné „pleiotropné“ účinky, ktoré zasahujú do patogenézy kardiovaskulárnych komplikácií: **vazodilatačný účinok a zlepšenie endotelovej dysfunkcie, zvýšenie prítomnosti endotelových progenitorových buniek** [70–72], **antiagregačný, profibrinolytický a antiaterosklerotický účinok** [31,73–76].

### ONKOGENNA BEZPEČNOSŤ DERIVÁTOV SU

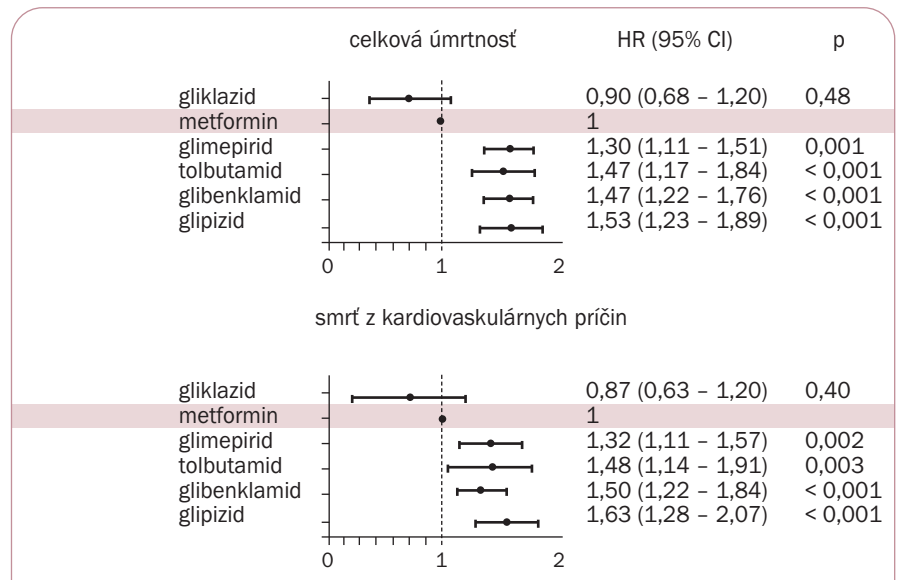
Viaceré epidemiologické štúdie ukázali, že diabetes 2. typu sa spája so zvýšeným výskytom solídnych nádorov, predovšetkým kolorektálneho karcinómu, karcinómov pankreasu a prsníka, ale aj karcinómu žalúdka, endometria a močového mechúra, kým výskyt rakoviny prostaty sa zdá byť znížený [77,78]. V mnohých epidemiologických prácach bolo tiež vyslovené podozrenie, že inzulín a sekretaogógá navodením dlhodobého hyperinzulinemického stavu, ale aj gli-tazóny a najnovšie aj gliptíny, liraglutid a exenatid, majú v sebe onkogénny potenciál, ktorý je potrebné rešpektovať. Pravdepodobne treba rozlišovať **priamy onkogénny účinok** od pro-onkogénneho, ktorý je daný len liekom zvýšenou hladinou inzulínu (a IGF-1) pri primárne samotným nádorom vo vyššej miere exprimovanými receptormi pre inzulín a IGF (IR a IGF-1R) pri **porušenej spätnoväzobnej „down-regulácii“ expresie týchto receptorov** u už existujúcich malignít. Súčasne sa potvrdila asociácia zníženia onkogénneho rizika s monoterapiou, resp. kombináciou s metformínom, dokonca sa metformínu priznáva priamy antikancerogénny potenciál [79–81]. Ani posledný konsenzus American Diabetes Association a American Cancer Society (2010) nedal bodku za touto problematikou a otázky týkajúce sa bezpečnosti visia najmä nad novšími molekulami, ktoré neboli dlhodobo z tohto hľadiska testované [82]. Meta-analýza viac ako 11 000 pacientov v štúdií ADVANCE nepreukázala rozdiely v incidencii prípadov rakoviny medzi intenzívne a štandardne liečenou skupinou ani vplyv liečby inzulínom a metformínom v 5-ročnom sledovaní [88]. V kontexte indícií o potenciálnom riziku, spadajúcom na celú skupinu derivátov SU, sa vyčleňuje gliklazid, ktorého onkogénu podporujúci efekt nebol potvrdený (obr. 8) [83].

### ZHRNUTIE

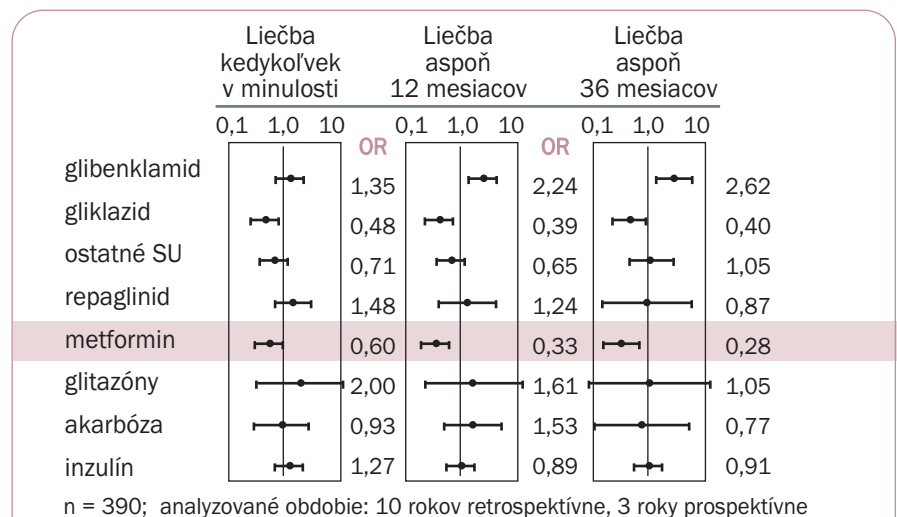
Poskytnutý prehľad sa pokúša nájsť odpoveď na otázky týkajúce sa pred-

všetkým rozdielneho bezpečnostného profilu jednotlivých derivátov sulfonylurey, používaných v liečbe diabetu 2. typu. Je zrejmé, že u nás používané liečivá **predstavujú farmakologicky heterogénnu skupinu**, ktorej zástupcovia sa líšia predovšetkým farmakodynamickými vlastnosťami. Do akej miery sú tieto rozdiely priamo zodpovedné za **rozdielny bezpečnostný klinický profil**, predovšetkým z hľadiska kardiovaskulárnych, ale aj potenciálnych pro-onkogénnych účinkov, zostáva ešte definitívne doriešiť. Je

pozoruhodné, že súčasné odporúčania niektorých odborných spoločností preferujú konkrétne deriváty (AACE/ACE 2009; IDF 2010), hoci uvedené novšie analýzy podsúvajú naliehavú potrebu ich revízie. Aj keď zatiaľ chýbajú ekvivalentne robustné **dlhodobé štúdie**, priamo porovnávajúce deriváty SU s novšími antidiabetikami, pri zohľadnení nákladov na liečbu diabetika je **použitie derivátov SU stále vysoko klinicky i farmakoekonomicky atraktívne**: oddialenie potreby inzulínoterapie o 8 až 14



Obr. 7. Meta-analýza podsúboru 9 607 diabetikov s prekonaným IM: vplyv monoterapie vybranými SU antidiabetikami na celkovú a kardiovaskulárnu mortalitu (upravené podľa [69]).



Obr. 8. Onkogénne riziko v závislosti od dĺžky expozície vybraným antidiabetikám (upravené podľa [83]).



rokov v súčasnosti relatívne „lacnou sulfonylureou“ je naďalej dobrým argumentom pre platcov zdravotnej starostlivosti i vo vyspelých ekonomikách.

## Literatúra

- Ashcroft FM, Gribble FM. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels and insulin secretion: their role in health and disease. *Diabetologia* 1999; 42(8): 903–919.
- Patlak M. New weapons to combat an ancient disease: treating diabetes. *FASEB J* 2002; 16(14): 1853.
- Elashoff M, Matveyenko AV, Gier B et al. Pancreatitis, pancreatic, and thyroid cancer with glucagon-like peptide-1-based therapies. *Gastroenterology* 2011; 141(1): 150–156.
- Sutter S. Dapagliflozin's CV Profile Shines, But FDA Panel Review Falls On Cancer Concerns Elsevier Business Intelligence. *The Pink Sheet* 2011; 73(30).
- Food and Drug Administration 2008. Guidance for Industry. Diabetes Mellitus – Evaluating Cardiovascular Risk in New Antidiabetic Therapies to Treat Type 2 Diabetes. Center for Drug Evaluation and Research. Available from: <http://lawpharma.blogspot.com/2011/07/guidance-for-industry-diabetes-mellitus.html>.
- Holman RR. Warning signals from clinical trials: All that glitters is not gold. Seeking the “Truth”. 47th EASD Annual Meeting, 12–16 September 2011. *Diabetes* 2011; 24(2): 10–11.
- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA et al. Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus. *Cochrane Metabolic and Endocrine Disorders Group*. Published on-line: 20 JAN 2010. DOI: 10.1002/14651858.CD002967.pub3.
- Powers AC, D'Alesio D. Endocrine pancreas and pharmacotherapy of Diabetes Mellitus and Hypoglycemia. In: Goodman GA (ed). *The pharmacological basis of therapeutics*. 12th ed. New York: McGraw-Hill 2011: 1237–1273.
- Uličiansky V. Liečba diabetes mellitus 2.typu. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al (eds). *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Martin: Vydavateľstvo P + M 2008.
- Zhang H, Thomas P, Flagg TP et al. Cardiac sarcolemmal KATP channels: Latest twists in a queuing tale! *J Mol Cell Cardiol* 2010; 48(1): 71–75.
- Jovanović A, Jovanović S. SUR2 targeting for cardioprotection? *Curr Opin Pharmacol* 2009; 9(2): 189–193.
- Reimann F, Dabrowski M, Jones P et al. Analysis of the differential modulation of sulphonylurea block of b-cell and cardiac ATP-sensitive K<sup>+</sup> (KATP) channels by Mg-nucleotides. *J Physiol* 2003; 547(1): 159–168.
- Aittoniemi J, Fotinou C, Craig TJ et al. SUR1: a unique ATP-binding cassette protein that functions as an ion channel regulator. *Phil Trans R Soc B* 2009; 364(1514): 257–267.
- Levitan I. Cholesterol and Kir channels. *IUBMB Life* 2009; 61(8): 781–790.
- Winkler M, Stephan D, Bieger S et al. Testing the bipartite model of the sulphonylurea receptor binding site: binding of A-, B-, and A + B-site ligands. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 322(2): 701–708.
- Holz GG, Kang G, Harbeck M et al. Cell physiology of cAMP sensor Epac. *J Physiol* 2006; 577(1): 5–15.
- Herbst KJ, Coltharp C, Amzel LM et al. Direct activation of Epac by sulphonylurea is isoform selective. *Chem Biol* 2011; 18(2): 243–251.
- Hinke SA. Epac2: a molecular target for sulphonylurea-induced insulin release. *Sci Signal* 2009; 2(85): pe54.
- Tsalkova T, Gribenko AV, Cheng X. Exchange protein directly activated by cyclic AMP isoform 2 is not a direct target of sulphonylurea drugs. *Assay Drug Dev Technol* 2011; 9(1): 88–91.
- Jovanović S, Du Q, Crawford RM et al. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase serves as an accessory protein of the cardiac sarcolemmal KATP channel. *EMBO Rep* 2005; 6(9): 848–852.
- Park JK, Kim SP, Song DK. Ameliorating effects of sulphonylurea drugs on insulin resistance in Otsuka long-evans Tokushima fatty rats. *Korean J Physiol Pharmacol* 2008; 12(1): 7–12.
- Müller G, Satoh Y, Geisen K. Extrapropancreatic effects of sulphonylureas – a comparison between glimepiride and conventional sulphonylureas. *Diabetes Res Clin Pract* 1995; 28 (Suppl): S115–S137.
- Tsunekawa T, Hayashi T, Suzuki Y et al. Plasma adiponectin plays an important role in improving insulin resistance with glimepiride in elderly type 2 diabetic subjects. *Diabetes Care* 2003; 26(2): 285–289.
- Nagasaka S, Taniguchi A, Aiso Y et al. Effect of glimepiride on serum adiponectin level in subjects with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26(7): 2215–2216.
- Fukuen S, Iwaki M, Yasui A et al. Sulphonylurea agents exhibit peroxisome proliferator-activated receptor gamma agonistic activity. *J Biol Chem* 2005; 280(25): 23653–23659.
- Scarsi M, Podvínec M, Roth A et al. Sulphonylureas and glinides exhibit peroxisome proliferator-activated receptor gamma activity: a combined virtual screening and biological assay approach. *Mol Pharmacol* 2007; 71(2): 398–406.
- Sherifali D, Nerenberg K, Pullenayegum E et al. The effect of oral antidiabetic agents on A1C levels. *Diabetes Care* 2010; 33(8): 1859–1864.
- Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006; 355(23): 2427–2443.
- Harrower AD. Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulphonylureas. *J Diabetes Complications* 1994; 8(4): 201–203.
- Satoh J, Takahashi K, Takizawa Y et al. Secondary sulphonylurea failure: comparison of period until insulin treatment between diabetic patients treated with gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Res Clin Pract* 2005; 70(3): 291–297.
- Sawada F, Inoguchi T, Tsubouchi H et al. Differential effect of sulphonylureas on production of reactive oxygen species and apoptosis in cultured pancreatic beta-cell line, MIN6. *Metabolism* 2008; 57(8): 1038–1045.
- Kimoto K, Suzuki K, Kizaki T et al. Gliclazide protects pancreatic  $\beta$ -cells from damage by hydrogen peroxide. *Biochem Biophys Res Commun* 2003; 303(1): 112–119.
- Del Guerra S, Grupillo M, Masini M et al. Gliclazide protects human islet beta-cells from apoptosis induced by intermittent high glucose. *Diabetes Metab Res Rev* 2007; 23(3): 234–238.
- Del Guerra S, Aleo VD, Lupi R et al. Effects of exposure of human islet beta-cells to normal and high glucose levels with or without gliclazide or glibenclamide. *Diabetes Metabol* 2009; 35(4): 293–298.
- Sliwinska A, Rogalska A, Szwed M et al. Gliclazide may have an antiapoptotic effect related to its antioxidant properties in human normal and cancer cells. *Mol Biol Rep*. In press 2011.
- Kim JY, Lim DM, Park HS et al. Exendin-4 Protects Against Sulphonylurea-Induced  $\beta$ -Cell Apoptosis. *J Pharmacol Sci* 2012; 118(1): 65–74.
- Tunali Akbay T, Yarat A et al. The Effect of Glurenorm (Gliquidone) on Aorta in STZ Induced Diabetic Rats. *Kafkas Univ Vet Fak Derg* 2011; 17(2): 235–238.
- Kurzawski M, Dziewanowski K, Kedzierska K et al. Association of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene polymorphism with posttransplant diabetes mellitus in kidney transplant patients medicated with tacrolimus. *Pharmacol Rep* 2011; 63(3): 826–833.
- Pearson ER, Donnelly LA, Kimber C et al. Variation in TCF7L2 influences therapeutic response to sulphonylureas: a GoDARTs study. *Diabetes* 2007; 56(8): 2178–2182.
- Holstein A, Hahn M, Kömer A et al. TCF7L2 and therapeutic response to sulphonylureas in patients with type 2 diabetes. *BMC Med Genet* 2011; 12: 30.
- Schroner Z, Javorsky M, Tkacova R et al. Effect of sulphonylurea treatment on glycaemic control is related to TCF7L2 genotype in patients with type 2 diabetes. *Diabetes, Obesity and Metabolism* 2011; 13(1): 89–91.
- Javorsky M, Klimcakova L, Schroner Z et al. KCNJ11 gene E23K variant and therapeutic response to sulphonylureas. *Eur J Int Med*. In press 2011.
- Singh R, Pearson ER. The Importance of Making a Genetic Diagnosis of Diabetes. *Can J Diabetes* 2006; 30(2): 183–190.

44. Porteous MEM. Genetics in modern medicine. *J R Coll Physicians Edinb* 2006; 36: 56–58.
45. Galani VJ, Vyas M. In vivo and In vitro Drug Interactions Study of Glimepiride with Atorvastatin and Rosuvastatin. *J Young Pharm* 2010; 2(2): 196–200.
46. Lai SW, Muo CH, Liao KF et al. Risk of acute pancreatitis in type 2 diabetes and risk reduction on anti-diabetic drugs: a population-based cohort study in Taiwan. *Am J Gastroenterol* 2011; 106(9): 1697–1704.
47. Gonzales-Perez A, Schlienger RG, Rodríguez LA. Acute pancreatitis in association with type 2 diabetes and antidiabetic drugs: a population-based cohort study. *Diabetes Care* 2010; 33(12): 2580–2585.
48. Jeong KH, Yoo BK. The efficacy and safety of liraglutide. *Int J Clin Pharm* 2011; 33(5): 740–749.
49. Mokáň M. Fenomén nevedomovania si hypoglykémie. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P et al (eds). *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Martin: Vydavateľstvo P + M 2008.
50. Bodmer M, Meier C, Krähenbuhl S et al. Metformin, sulfonylureas, or other antidiabetes drugs and the risk of lactic acidosis or hypoglycemia: a nested case-control analysis. *Diabetes Care* 2008; 31(11): 2086–2091.
51. Langtry HD, Balfour JA. Glimepiride: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. *Drugs* 1998; 55(4): 563–584.
52. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events: implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials. *Diabetes Care* 2009; 32(1): 187–192.
53. Tsai SH, Lin YY, Hsu CH et al. Hypoglycemia revisited in the acute care setting. *Yonsei Med J* 2011; 52(6): 898–908.
54. Gökalp O, Gunes A, Cam H et al. Mild hypoglycaemic attacks induced by sulphonylureas related to CYP2C9, CYP2C19 and CYP2C8 polymorphisms in routine clinical setting. *Eur J Clin Pharmacol* 2011; 67(12): 1223–1229.
55. Müller G, Hartz D, Pünter J et al. Differential interaction of glimepiride and glibenclamide with the beta-cell sulfonylurea receptor. I. Binding characteristics. *Biochim Biophys Acta* 1994; 1191(2): 267–277.
56. Gribble FM, Ashcroft FM. Sulfonylurea sensitivity of adenosine triphosphate-sensitive potassium channels from beta cells and extrapancreatic tissues. *Metabolism* 2000; 49 (10 Suppl 2): 3–6.
57. Gribble FM, Reimann F. Differential selectivity of insulin secretagogues: mechanisms, clinical implications, and drug interactions. *J Diabetes Complications* 2003; 17 (2 Suppl): 11–15.
58. Schemthaler G, Grimaldi A, Di Mario U. GUIDE study: double-blind comparison of once-daily gliclazide MR and glimepiride in type 2 diabetic patients. *Eur J Clin Invest* 2004; 34(8): 535–542.
59. Mori Y, Komiya H, Kurokawa N et al. Comparison of the effects of glimepiride and glibenclamide on adipose tissue tumour necrosis factor-alpha mRNA expression and cellularity. *Diabetes Obes Metab* 2004; 6(1): 28–34.
60. Bell DS. Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ* 2006; 174(2): 185–186.
61. Fisman EZ, Tenenbaum A. A cardiologic approach to non-insulin antidiabetic pharmacotherapy in patients with heart disease. *Cardiovasc Diabetol* 2009; 8: 38.
62. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M et al. Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2011; 343: d4169.
63. Murry C, Jennings R, Reimer K. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74(5): 1124–1136.
64. Lee TM, Chou TF. Impairment of Myocardial Protection in Type 2 Diabetic Patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88(2): 531–537.
65. Maddock HL, Siedlecka SM, Yellon DM. Myocardial protection from either ischaemic preconditioning or nicorandil is not blocked by gliclazide. *Cardiovasc Drugs Ther* 2004; 18(2): 113–119.
66. Jovanović A. Ageing, gender and cardiac sarcolemmal K(ATP) channels. *J Pharm Pharmacol* 2006; 58(12): 1585–1589.
67. Du Q, Jovanović S, Clelland A et al. Overexpression of SUR2A generates cardiac phenotype resistant to ischemia. *FASEB J* 2006; 20(8): 1131–1141.
68. Abdelmoneim AS, Hasenbank SE, Seubert JM et al. Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: a systematic review. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(2): 130–138.
69. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32(15): 1900–1908.
70. Fava D, Cassone-Faldetta M, Laurenti O et al. Gliclazide improves anti-oxidant status and nitric oxide-mediated vasodilation in Type 2 diabetes. *Diabet Med* 2002; 19(9): 752–757.
71. Chen LL, Liao YF, Zeng TS et al. Effects of metformin plus gliclazide compared with metformin alone on circulating endothelial progenitor cell in type 2 diabetic patients. *Endocrine* 2010; 38(2): 266–275.
72. Chen LL, Yu F, Zeng T et al. Effects of gliclazide on endothelial function in patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Eur J Pharmacol* 2011; 659(2–3): 296–301.
73. Campbell DB, Lavielle R, Nathan C. The mode of action and clinical pharmacology of gliclazide: a review. *Diabetes Res Clin Pract* 1991; 14 (Suppl 2): S21–S36.
74. Jennings PE, Belch JJ. Free radical scavenging activity of sulfonylureas: a clinical assessment of the effect of gliclazide. *Metabolism* 2000; 49 (2 Suppl 1): 23–26.
75. Papanas N, Tziakias D, Chalikias G et al. Gliclazide treatment lowers ICAM-1 levels in poorly controlled diabetes type 2 patients. *Diabetes Metab* 2006; 32(4): 344–349.
76. Katakami N, Yamasaki Y, Hayaishi-Okano R et al. Metformin or gliclazide, rather than glibenclamide, attenuate progression of carotid intima-media thickness in subjects with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2004; 47(11): 1906–1913.
77. Ramos-Nino ME, MacLean CD, Littenberg B. Association between cancer prevalence and use of thiazolidinediones: results from the Vermont Diabetes Information System. *BMC Med* 2007; 5: 17.
78. Nicolucci A. Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47(2): 87–95.
79. DeCensi A, Puntoni M, Goodwin P et al. Metformin and cancer risk in diabetic patients: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila)* 2010; 3(11): 1451–1461.
80. Bowker SL, Yasui Y, Veugelers et al. Glucose-lowering agents and cancer mortality rates in type 2 diabetes: assessing effects of time-varying exposure. *Diabetologia* 2010; 53(8): 1631–1637.
81. Galajda P, Mokáň M. Diabetes mellitus a nádory. *Diabetes a obezita* 2011; 11(20): 1–11.
82. Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC et al. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer J Clin* 2010; 60(4): 207–221.
83. Monami M, Lamanna C, Balzi D et al. Sulphonylureas and cancer: a case-control study. *Acta Diabetol* 2009; 46(4): 279–284.
84. Dorschner H, Breckard E, Uhde I et al. Stoichiometry of sulfonylurea-induced ATP-sensitive potassium channel closure. *Mol Pharmacol* 1999; 55(6): 1060–1066.
85. Proks P, Reimann F, Green G et al. Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes* 2002; 51 (Suppl 3): S368–S376.
86. Kalopita S, Stathi C, Thomakos P et al. Relationship of hypoglycaemia with QTc prolongation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2011; 24(2): 14.
87. Pantalone KM, Arrigain S, Kattan MW et al. The Risk of overall mortality in patients with type 2 diabetes receiving glipizide, glyburide, or glimepiride monotherapy. *Diabetes Care* 2010; 33(6): 1224–1229.
88. Stefansdottir G, Zoungas S, Chalmers J et al. Intensive glucose control and risk of cancer in patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2011; 54(7): 1608–1614.

MUDr. Pavol Borecký, PhD.<sup>1</sup>

MUDr. Desana Borecká<sup>2</sup>

<sup>1</sup>UN Bratislava,  
Špecializovaná geriatrická nemocnica  
Podunajské Biskupice

<sup>2</sup>Národný onkologický ústav, Bratislava  
pavol.borecky@lj.sk