

STUDIE ADVANCE V KONTEXTU OSTATNÍCH MORBI-MORTALITNÍCH STUDIÍ U PACIENTŮ S DIABETEM 2. TYPU

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.

Interní klinika FN Motol, Praha

Interní Med. 2008; 10 (12): 583–587

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu je chronická progresivní nemoc, jejímž konstantním následkem jsou cévní komplikace. Již před časem bylo jasně prokázáno, že vyšší glykémie znamená vyšší riziko komplikací diabetu. Intervenční studie, které hodnotily efekt zlepšené kompenzace diabetu na snížení rizika makrovaskulárních komplikací, však donedávna přinášely rozporuplné výsledky. Na jedné straně výsledky velkých prospektivních klinických studií (ADVANCE, ACCORD a VADT, UKPDS) jasně prokázaly, že snížení glykémie k normálním hodnotám snižuje riziko kardiovaskulárních komplikací, na straně druhé však vedou k úvaze o revizi terapeutické strategie léčby pacientů s diabetem 2. typu. Výsledky studie ADVANCE jsou pro pochopení těchto diskrepancí a současně pro navržení optimální strategie pro léčbu diabetu 2. typu naprosto klíčové.

ADVANCE: porovnání základních charakteristik

ADVANCE je největší doposud provedenou klinickou prospektivní studií v diabetologii (randomizováno 11 140 osob) – do studie byl zavzat více než dvojnásobný počet pacientů oproti studii UKPDS. Porovnání základních ukazatelů je v tabulce 1. Do studie ADVANCE byly zahrnuty osoby s charakteristikou odpovídající průměrné populaci pacientů s diabetem 2. typu, tedy diabetici z běžné každodenní praxe. Velmi důležité je, že u pacientů zařazených do studie

ADVANCE bylo v intenzivně intervenované větvi dosaženo velmi dobré kompenzace (glykovaný hemoglobin < pod 7% DCCT, tzn. < 5,3% IFCC) u 81% osob. U 64% osob byla hodnota glykovaného hemoglobinu nižší než 6,5% (DCCT/4,8% IFCC).

ADVANCE a vliv kompenzace na mortalitu

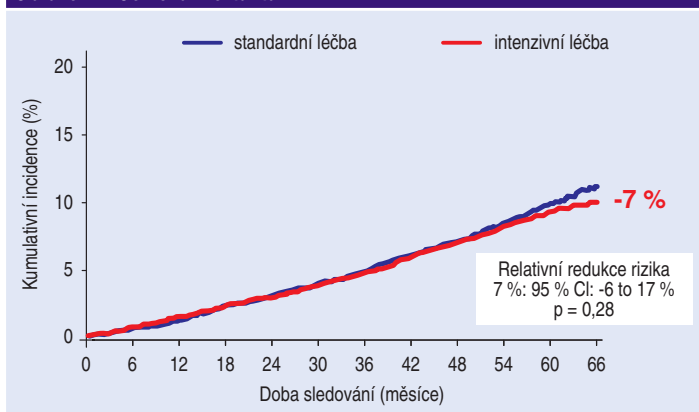
Začátkem roku 2008 byla zastavena část studie ACCORD hodnotící vliv kompenzace diabetu na výskyt kardiovaskulárních komplikací. V intenzivně léčené větvi se do doby zastavení studie vyskytlo více úmrtí (257 proti 203, $p = 0,04$), méně nefatálních infarktů myokardu (186 proti 235, $p = 0,004$), incidence mozkových příhod (CMP) byla stejná. Většina diference v celkovém počtu úmrtí byla způsobena náhlou smrtí z kardiovaskulárních příčin (rozdíl 25 případů). Přes tento vývoj byla ve studii jednoznačná tendence k pozitivnímu vlivu intenzivní léčby na kompozitní výsledný ukazatel (úmrtí + cévní mozková příhoda + nefatální infarkt myokardu) ve prospěch právě intenzivní léčby. Intenzivní terapie (tedy intenzivní snížení glykémie) byla jednoznačně prospěšná z hlediska redukce rizika kardiovaskulárních komplikací u všech pacientů bez anamnézy předchozí kardiovaskulární příhody a u všech pacientů s lepší kompenzací při vstupu do studie (glykovaný hemoglobin < 8%). Přes tyto výsledky byl některými odborníky vysloven unáhlený názor, že cílem léčby diabetu nemůže být dosažení normoglykémie, resp. těsné kompenzace.

Proto je existence studie ADVANCE tak zásadní, protože právě výsledky ADVANCE ukázaly, že intenzivní terapie nezvyšující riziko hypoglykémie neovlivňuje negativně riziko úmrtí. Naopak, podle grafu (obrázek 1) kumulativní incidence je zřejmé, že již od 4. roku sledování je zřetelná tendence snížení mortality u osob s intenzivní léčbou. V této studii byla i zřetelná tendence ke snížení rizika kardiovaskulárního úmrtí (253 úmrtí z kardiovaskulárních příčin ve skupině intenzivně léčených proti 289 příhodám ve standardně léčené skupině). Tento výsledek také jednoznačně potvrdilo prodloužené sledování souboru pacientů ve studii UKPDS, které jednoznačně prokázalo, že intenzivní léčba snižuje v dlouhodobém horizontu riziko smrti u pacientů s diabetem 2. typu (obrázek 2).

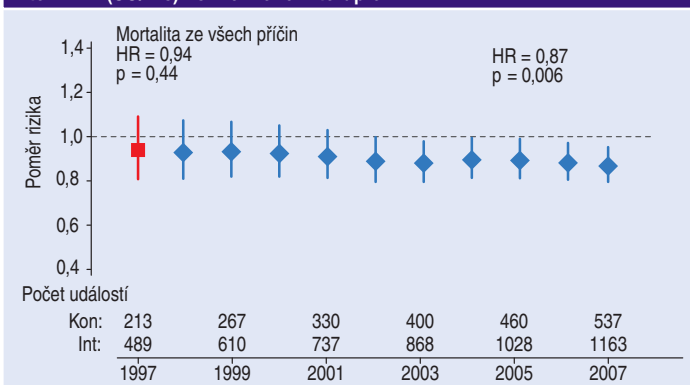
ADVANCE a vliv kompenzace na riziko makrovaskulárních komplikací

Populace pacientů s diabetem 2. typu je z hlediska kardiovaskulárního rizika velmi heterogenní skupina. Hyperglykémie je jedním z faktorů, které odpovídají za časný rozvoj aterosklerózy (důkazem je incidence kardiovaskulárních příhod u pacientů s diabetem 1. typu v relativně nízkém věku a celá řada epidemiologických studií). Hyperglykémie poškozují arteriální stěnu relativně pomalu, a nebude tak zřejmě hlavním faktorem, který u již přítomné pokročilé aterosklerózy iniciuje ischemickou katastrofu z důvodu

Obrázek 1. Celková mortalita



Obrázek 2. UKPDS: kompenzace a mortalita. Intenzivní (SU/Ins) vs. konvenční terapie



ruptury plátu. Riziko makrovaskulárních komplikací je ale tím vyšší, čím déle trvá diabetes a čím vyšší je hyperglykemie. Naopak, intervence hyperglykemie z hlediska snížení rizika kardiovaskulárních komplikací (infarktu myokardu a smrti z kardiovaskulárních příčin, resp. nutnost revaskularizace) je neefektivnější zejména u osob, které ještě nemají aterosklerózu věnčitých tepen v pokročilém stadiu. To znamená u mladších osob a u těch, co mají diabetes relativně krátce, které jsou celkem dobře kompenzovány (ACCORD, UKPDS, VADT...). Vliv těsné kompenzace na snížení kardiovaskulárního rizika je prokazatelný po snížení glykemie trvajícím nejméně 4–5 let, ale přetrvává delší dobu (efekt „dědictví“ nebo „paměti“) (viz UKPDS). Se znalostí výsledků ostatních studií je zřejmé, že studie ADVANCE nemohla v pětiletém horizontu prokázat signifikantně pozitivní dopad zlepšené kompenzace na incidenci akutního infarktu myokardu. Musela by trvat déle a do studie by musely být zařazeny osoby, u nichž je trvání diabetu kratší (podobně jako populace UKPDS).

ADVANCE a vliv kompenzace na riziko vzniku či progresu mikrovaskulárních komplikací

Studie UKPDS jako první přinesla důkaz pro pacienty s diabetem 2. typu, který jednoznačně potvrdil snížení rizika vzniku a progresu dvou základních mikrovaskulárních komplikací – nefropatie a retinopatie. Jedním ze zásadních výsledků studie ADVANCE je právě zjištění, které potvrzuje tyto výsledky (viz rámeček). Intenzivní terapie snižuje nejen riziko vzniku mikroalbuminurie, ale i riziko její progresu do proteinurie (graf 3).

ADVANCE a význam přítomnosti nefropatie pro prognózu pacienta

Po dlouhou dobu je známo, že kardiovaskulární morbidita i mortalita pozitivně koreluje se vzrůstající albuminurií/proteinurií. Nicméně v praxi je tato skutečnost poměrně málo docenována. Přitom podle údajů z českého registru se 5. roku od zahájení hemodialýzy dožije pouze 30 % pacientů s diabetem a terminálním

selháním ledvin. I ve studii ADVANCE se prokázalo, že osoby, u nichž byla při vstupu do studie zachycena mikroalbuminurie nebo makroalbuminurie (proteinurie), měly statisticky významně vyšší riziko úmrtí, kardiovaskulárních komplikací či selhání ledvin, proti osobám s normálními hodnotami bílkovin v moči (graf 4). Významné snížení rizika rozvoje či progresu diabetické nefropatie tedy v dlouhodobějším horizontu snižuje navýšení rizika kardiovaskulárních komplikací, které je s přítomností diabetické nefropatie nerozlučně spjata.

ADVANCE a riziko hypoglykemie

K téměř dokonalému zamezení vzniku cévních komplikací diabetu je třeba dosáhnout především normoglykemie. To je v reálné praxi obtížné, neboť čím více se glykemie blíží normální hodnotě, tím více se do popředí dostávají nežádoucí účinky léčby, a to zejména riziko hypoglykemie. Hypoglykemie byla doposud vnímána zejména jako překážka, která brání dosažení těsné kompenzace. Data, která jsou nyní k dispozici, však ukazují ještě jiné a velmi závažné nebezpečí. Vyšší incidence (riziko) hypoglykemie znamená vyšší riziko smrti, jak ukázaly studie ACCORD a VADT. Vyhnout se mu lze pouze racionálním vedením terapie, což znamená pozvolnou kompenzací podle glykemie nalačno a postprandiálně, ne pouze podle glykovaného hemoglobinu, využitím terapie snižující riziko vzniku hypoglykemie (metformin, gliklazid MR, glitazony, inkretinová léčba, bazální inzulin resp. inzulinová analoga). Při neodborně vedené léčbě, která nerespektuje základní principy terapie diabetu 2. typu, nastane situace, kdy přínos těsné kompenzace pro snížení rizika vzniku kardiovaskulárních příhod může být zmařen/je převážen, přebit, překažen nepřiznivým dopadem zvýšené incidence hypoglykemií s následným zvýšením rizika úmrtí.

Ve studii ADVANCE bylo zjištěno, že terapie v intenzivně léčené větvi (jejímž základem byl gliklazid MR) se snižujícím se glykovaným hemoglobinem nezvyšuje významně riziko hypoglykemie. Tento výsledek je zásadní právě v kontextu rozpoznání nebezpečnosti hypoglykemie ve vztahu

ke kardiovaskulárním komplikacím. Pacienti v intenzivně léčené větvi studie ADVANCE byli zatíženi nižším rizikem hypoglykemie než pacienti na terapii, která byla užitá ve standardně léčené větvi studie UKPDS. Přitom po většinu doby trvání studie UKPDS byla úroveň kompenzace u pacientů ve standardně léčené větvi o více než dvě procenta glykovaného hemoglobinu horší ve srovnání se studií ADVANCE.

ADVANCE a riziko zvyšování hmotnosti

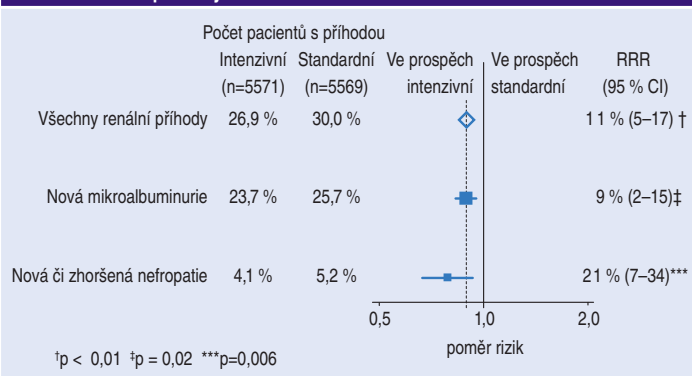
Při zahájení farmakologické léčby, stejně jako při intenzifikaci u špatně kompenzovaného pacienta, je nežádoucím, ale obvyklým důsledkem podávání antidiabetik vzestup hmotnosti. Hlavní příčinou je retence glukózy (a tím i energie) po snížení glykosurie, jistý význam má i zpomalení bazálního metabolismu (u dekompenzovaného pacienta je potřeba bazální energie vyšší). Zabránit tomuto vzestupu tělesné hmotnosti lze zpřísněním dietních opatření (restrikce příjmu energie) nebo zvýšením fyzické aktivity (zvýšením výdeje energie). Z hlediska jednotlivých skupin antidiabetických farmak je nejnižším rizikem vzestupu hmotnosti zatížen metformin a nově i terapie založená na inkretinech.

Studie ADVANCE prokázala, že při pozvolné kompenzaci diabetu nemusí být vzestup hmotnosti významný, natož alarmující. V intenzivně léčené skupině pacientů byl konečný průměrný vzestup tělesné hmotnosti o 0,75 kg za 5 let sledování. S tímto pozitivním výsledkem jistě souvisí i nízké riziko hypoglykemie (ta obvykle vyvolává kompenzační „dojždání“).

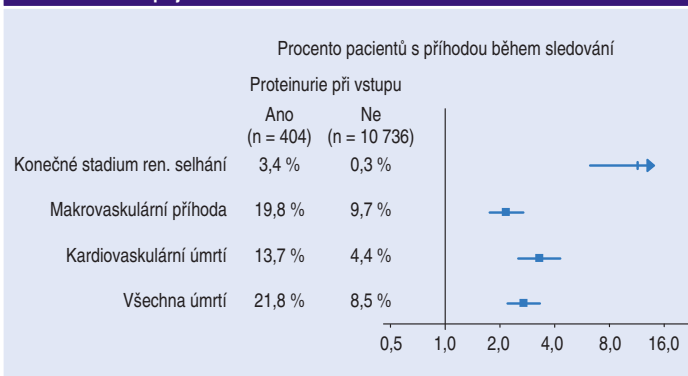
Závěr

Základem terapie diabetu 2. typu je a patrně vždy zůstane spolupráce nemocného, jeho podrobná edukace, dodržení základních dietních opatření a pohybová aktivita. Bez farmakologické intervence se však nedaří u významné části dosáhnout a zejména udržet normoglykemie. Studie ADVANCE kromě jiného také zdůraznila význam nefarmakologické intervence jako základu terapeutické strategie.

Graf 3. Renální příhody



Graf 4. Riziko spojené s makroalbuminurií – data ze studie ADVANCE



DIAPREL[®] MR

gliklazid 30 mg

**CHRÁNÍ DIABETIKY PŘED ROZVOJEM
ZÁVAŽNÝCH VASKULÁRNÍCH KOMPLIKACÍ¹**

prokázáno v klinické studii

ADVANCE¹



UŽÍVAT A ŽÍT

Zkrácená informace o léku

Název: Diaprel MR. **Složení:** 30 mg gliklazidu v jedné tabletě s řízeným uvolňováním účinné látky. **Indikace:** Diabetes mellitus 2. typu u dospělých pacientů v kombinaci s dietou, pokud dodržování dietního režimu nestačí ke kompenzaci glykémie. **Kontraindikace:** Přecitlivělost na gliklazid, jiné deriváty sulfonylurey nebo jakoukoli pomocnou látku, diabetes mellitus 1. typu, těžká ketóza, acidóza, diabetické pre-kóma a kóma, těžké renální nebo jaterní selhání, kombinace s mikonazolem, těhotenství a laktace. **Balení:** 60 tablet, 120 tablet. **Dávkování a způsob podání:** Denní dávka se pohybuje mezi 30 až 120 mg (1–4 tablety) užitými perorálně jedenkrát denně, nejlépe v průběhu snídane. Počáteční dávka je 30 mg denně, a to i u pacientů nad 65 let, přičemž úprava dávky by měla probíhat postupně po 30 mg podle hodnot glykémie. Jedna denní dávka zajišťuje účinnou kontrolu glykémie. **Interakce:** Danazol, chlorpromazin a glukokortikoidy mohou snížit účinek léku. Hypoglykemická účinnost může být potencována podáním derivátů pyrazolu, salicylátů, fenylobutazonu, sulfonamidy a β -blokátory. **Nežádoucí účinky:** Gastrointestinální potíže (bolesti břicha, nevolnost, zvracení, dyspepsie, průjem a zácpa), ve vzácných případech reverzibilní mukokutánní reakce, výjimečně reverzibilní změny krevního obrazu, vzácně byly zaznamenány poruchy jater a žlučových cest, na počátku léčby se mohou vyskytnout přechodné poruchy zraku (z důvodu změn v hladinách glykémie). **Zvláštní upozornění:** Po podání derivátů sulfonylurey se mohou vyskytnout hypoglykémie. Úplná informace – viz „Souhrn údajů o přípravku“. Přípravek je k dispozici v lékárnách na lékařský předpis a je částečně hrazen z prostředků veřejného zdravotního pojištění. Informace o podmínkách úhrady Vám podají zástupci společnosti Servier. **Podmínky uchování:** Při teplotě do 30 °C. **Držitel registračního rozhodnutí:** Les Laboratoires Servier, 22, rue Garnier, 92200 Neuilly-sur-Seine, Francie. **Registrační číslo:** 18/469/00-C. **Datum poslední revize textu:** 28. 2. 2007. **Adresa v ČR:** Servier s.r.o., Praha City Center, Klimentská 46, 110 02 Praha 1, tel.: 222 118 510; fax: 222 118 501. www.servier.cz

Reference:

1. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes, *N Engl J Med* 2008;358:2560–2572.

STUDIE ADVANCE

Studie ADVANCE je největší morbimortalitní studie u pacientů s diabetes mellitus. Studie měla dvě základní části. Výsledky první části, hodnotící vliv intervence krevního tlaku fixní kombinací perindoprilu a indapamidu, byly zveřejněny na podzim roku 2007. Bylo prokázáno, že tato intenzivní léčba snižuje kardiovaskulární mortalitu o 18% (snížení celkové mortality činilo 14%), snižuje relativní riziko koronárních příhod o 14% a snižuje relativní riziko komplikací mikrovaskulárních (intervence snížila relativní riziko renálních komplikací diabetu o 21%).

Ve druhé části studie ADVANCE byl hodnocen vliv intenzivní intervence hyperglykemie založené na gliklazidu MR (tablety s řízeným uvolňováním) na dosažení těsné kompenzace diabetu (glykovaný hemoglobin $\leq 6,5\%$). Studie ADVANCE prokázala, že snaha o těsnou kompenzaci je při zvolení správné léčebné strategie nejen bezpečná, ale také přínosná, neboť snižuje zejména riziko závažných mikrovaskulárních komplikací.

Studie ADVANCE byla koncipována jako randomizovaná, prospektivní, multicentrická a placebem kontrolovaná. Ve studii participovalo celkem 215 center ve 20 státech Evropy, Asie, Austrálie a Severní Ameriky. Do studie vstoupili pacienti s diabetes mellitus 2. typu, věk pacientů při vstupu do studie musel být 55 let a více, trvání diabetu minimálně 10 let. Pro zařazení museli mít nejméně jeden rizikový faktor pro rozvoj vaskulárních komplikací, nebo musela u nich být přítomna nejméně jedna mikrovaskulární či makrovaskulární komplikace diabetes mellitus.

Pacienti zařazení do studie byli randomizováni do dvou větví. V první, intenzivně intervenované, byla léčebná strategie zaměřena na dosažení hodnoty glykovaného hemoglobinu $\leq 6,5\%$. V této větvi byl součástí léčby vždy gliklazid v tabletách s řízeným uvolňováním v dávce 30–120 mg denně (DIAPREL MR), nebylo povoleno použít jiné sulfo-

nylurey. Naopak ve skupině se standardní terapií hyperglykemie bylo povoleno používání všech derivátů sulfonylurey, kromě gliklazidu. Časování, výběr a dávkování všech ostatních léků bylo ponecháno na uvážení ošetřujícího lékaře.

Ve větvi léčené standardním způsobem bylo cílem dosažení hodnoty glykovaného hemoglobinu definované standardy v příslušné zemi. Vyjma výše uvedeného gliklazidu MR byla léčba diabetu ponechána na úvaze ošetřujícímu lékaři.

Konečnými cíli studie byly kardiovaskulární komplikace. Primární endpoint byl složený ukazatel mikrovaskulárních a makrovaskulárních komplikací. Makrovaskulární komplikace byly definovány jako úmrtí z kardiovaskulárních příčin, nefatální cévní mozková příhoda a nefatální infarkt myokardu. Mikrovaskulární komplikace byly definovány jako nově zjištěná či zhoršená nefropatie (mikroalbuminurie, proteinurie, zdvojnásobení sérového kreatininu, potřeba hemodialýzy) nebo retinopatie (vývoj proliferativní retinopatie, makulárního edému, slepoty, nebo potřeba fotokoagulace laserem). Dále byly stanoveny sekundární cíle, které se kryly s jednotlivými vaskulárními příhodami.

Ve studii bylo randomizováno 11 140 pacientů, 5571 ve větvi s intenzivním terapeutickým režimem a 5569 ve větvi se standardní léčbou. Základní charakteristiky obou souborů se nelišily. Průměrná hodnota glykovaného hemoglobinu byla na začátku 7,5% a glykemie nalačno 8,5 mmol/l. Medián sledování byl 5,0 roku, na jeho konci byl průměrný glykovaný hemoglobin v intenzivně intervenované větvi 6,5%, ve větvi se standardní léčbou 7,3%. Na konci studie byl také mírně nižší průměrný systolický krevní tlak ve skupině intenzivně léčené (rozdíl o 1,6 mmHg). V intenzivně léčené větvi bylo na konci studie 91% pacientů léčeno gliklazidem MR, 70,4% z nich mělo dávku 120 mg denně. Inzulímem bylo léčeno na konci studie 40,5%

pacientů v intenzivně intervenované větvi a 24,1% pacientů léčených standardně. Velmi dobré kompenzace (glykovaný hemoglobin $< 7\%$) dosáhlo v intenzivně léčené větvi přes 80% pacientů. Mezi oběma větvemi nebyl rozdíl v léčbě statiny, antihypertenzivy a antiagregačními léky.

Během studie se vyskytla makrovaskulární či mikrovaskulární komplikace u 18,1% pacientů v intenzivně léčené větvi a u 20,0% ve větvi standardně léčené (HR 0,90; CI, 0,82–0,98; $p=0,01$). Rozdíl incidence byl statisticky vysoce významný ($p=0,01$) a znamená, že intenzivní léčba uchránila jednoho z 52 léčených pacientů od vzniku komplikace, snížila relativní riziko vzniku příhody o 10%. Tento rozdíl byl způsoben nižší incidencí mikrovaskulárních komplikací, a to nefropatie (snížení relativního rizika o 21%/HR, 0,86; 95% CI, (0,77–0,97; $p=0,01$)). Intenzivní léčba snížila významně riziko vzniku incipientní nefropatie (nově vzniklé mikroalbuminurie o 9%, proteinurie o 30%). Během sledování zemřelo v intenzivně léčené větvi 8,9% pacientů a ve standardně léčené větvi 9,6% pacientů, rozdíl nebyl statisticky významný.

Intenzivní léčba přinesla podle očekávání mírné zvýšení rizika hypoglykemie (roční incidence závažných hypoglykemických příhod 0,7/100 osob proti 0,4/100 osob), nicméně právě hypoglykemií byla v hodnocení studie věnována větší pozornost. Počet zaznamenaných hypoglykemií byl celkově relativně velmi malý. Ve skupině se standardní kompenzací byla roční průměrná incidence 0,4 příhody závažné hypoglykemie na 100 pacientů, ve skupině s těsnou kompenzací 0,7 příhody závažné hypoglykemie na 100 pacientů, což je třetinový výskyt oproti studii UKPDS, ale při mnohem těsnější kompenzaci diabetu. **Bez hypoglykemie během celé doby sledování bylo 47% pacientů ve skupině s těsnou kompenzací a 62% ve standardně léčené skupině.**

Tabulka 1. Rozdíly v základní charakteristice souboru (ADVANCE, ACCORD, UKPDS)

Parametr	UKPDS	ADVANCE	ACCORD
Věk	53	66	62
Ženy	39 %	42 %	39 %
Trvání diabetu (roky)	0	7	10
Anamnéza kardiovaskulárního onemocnění		32 %	35 %
sTK (mmHg)	135	145	136
HbA _{1c} (%)	7,1*	7,5	8,3
Cholesterol (mmol/l)	5,4	5,1	4,7
BMI (kg/m ²)	28	28	32
Aktuální kuřáci	31 %	14 %	14 %

Důkazy ze studie ADVANCE v kontextu ostatních velkých morbi-mortalitních studií svědčí pro to, že intenzivní léčbou je možno dlouhodobě zlepšit kompenzaci pacientů s diabetem 2. typu. Z důvodu progresu nemoci je však třeba extenzivní terapie antidiabetickými léky, protože normoglykemie je obecným cílem a základní podmínkou úspěšné prevence mikrovaskulárních i makrovaskulárních komplikací.

Léčba musí být vedena s rozmyslem a postupnou titrací podle glykemie k cílovým hodnotám, které musí být stanoveny individuálně (podle věku, délky trvání nemoci, přítomných komplikací mikro i makrovaskulárních, rizika hypoglykemie a přítomnosti rizikových faktorů). U jedinců mladších s kratší dobou trvání diabetu (do 10–15 let) normalizace glykemie dobře vedenou a bezpečnou léčbou snižuje i kardiovaskulární riziko. Naopak, u osob s pokročilými změnami na věnčitých tepnách, s dlouhým trváním diabetu, může zvý-

šené riziko hypoglykemie vyplývající z příliš intenzivní léčby vést ke zvýšenému riziku úmrtí. Proto, zejména u těchto osob, je nutno volit individuální cíle léčby a vybírat takovou terapii, která minimalizuje riziko hypoglykemie. Prvořadý přínos studie ADVANCE pro běžnou praxi je důkaz, že individualizovanou terapií s postupným snižováním glykemie lze dosáhnout cíle terapie u vysokého počtu pacientů a zejména bezpečně.

Pozn. Hodnoty glykovaného hemoglobinu jsou obvykle uvedeny v kalibraci DCCT, pokud není uvedeno jinak. Pro přepočty viz www.diab.cz

VADT: přednáška na ADA 2008
ÚZIS, ročenka, www.uzis.cz

prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.
Interní klinika FN Motol, Praha
V Úvalu 84, 152 00 Praha 5
e-mail: milan.kvapil@lfmotol.cuni.cz

Literatura

1. Abraira C, et al. Glycaemic separation and risk factor control in the Veterans Affairs Diabetes Trial: an interim analysis. *Diab Obes Metab* 2008.
2. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–2559.
3. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Glycemia treatment strategies in the action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial. *Am J Cardiol* 2007; 99 (Suppl): 34i–43i.
4. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group: Action to control cardiovascular risk in diabetes (ACCORD) trial: design and methods. *Am J Cardiol* 2007; 99 (Suppl): 21i–33i.
5. Kvapil M. Syllabova přednáška, Diabetologický kongres, Luhačovice 2008.
6. The ADVANCE Collaboration Group: Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560–2572.

 **DIAPREL® MR**
gliklazid 30 mg