

# ORVOSI HETILAP

INDEXED IN PUBMED, SCOPUS, EMBASE, BIOSIS PREVIEWS, SCIENCE CITATION INDEX EXPANDED



A MARKUSOVSKY LAJOS ALAPÍTVÁNY TUDOMÁNYOS FOLYÓIRATA



Különlenyomat



A gliclazid használata a differenciált szulfanilureaalkalmazás tükrében

WINKLER GÁBOR DR.



# A gliclazid használata a differenciált szulfanilureaalkalmazás tükrében

Winkler Gábor dr.<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Szent János Kórház, II. Belgyógyászat-Diabetológia, Budapest

<sup>2</sup>Miskolci Egyetem, Egészségügyi Kar, Elméleti Egészségtudományi Intézet, Miskolc

A szulfanilureavegyületek közös vércukorcsökkentő hatásuk mellett számos tulajdonságukban különböznek egymástól. Korábbi adatok a második generációs származék, a gliclazid, csoporton belüli lehetséges előnyeiről számoltak be. Noha az ezzel kapcsolatos megfigyelések száma folyamatosan nő, újabb antidiabetikumok megjelenése miatt ezek az adatok kikerültek az érdeklődés előteréből. A közlemény áttekinti a rendelkezésre álló újabb kísérletes (receptorális hatások, jelátviteli tényező aktiválásának hiánya, antioxidáns tulajdonság, a béta-sejt differenciálódásában szerepet játszó tényezők feltételezett serkentése), valamint farmakogenomikai adatokat és összeveti azokat a hatóanyaggal kapcsolatos klinikai tapasztalatokkal (hypoglykaemiaelőfordulás, cardiovascularis kimeneteli mutatók alakulása). Az összevetés megerősíti a gliclazid egyedi előnyét, mivel nem gátolja az ischaemiás prekondicionálást, pancreasszelektív, továbbá, más szulfanilureaszármazékokhoz képest mérsékli az atherogenezist, valamint a béta-sejt-vesztést. Bár ez a molekula sem mentes a szulfanilureákat általában jellemző hátrányoktól (vércukorszinttől független inzulinszekretógó hatás, béta-sejt-depléción), sajátosságai előnyt jelenthetnek a csoporton belüli választás során. *Orv. Hetil., 2014, 155(14), 541–548.*

**Kulcsszavak:** szulfanilureareceptor, Epac2, antioxidáns hatás, farmakogenomika, hypoglykaemia, béta-sejt-vesztés

## The use of gliclazide in the mirror of the individualized sulfonylurea therapy

In addition to the common blood glucose lowering effect, sulfonylurea compounds are different in many aspects from each other. Based on earlier findings the second generation gliclazide has special advantages within this group. Although the number of experimental and clinical observations on gliclazide is continuously increasing, these novel findings are not in the focus anymore due to the appearance of new antidiabetics. The article overviews recent experimental (receptorial effect, the absence of Epac2 activation, antioxidant properties, possible incentive of factors participating in beta-cell differentiation) and pharmacogenomic data, and compares them with clinical observations obtained from gliclazide treatment (hypoglycaemias, parameters of cardiovascular outcome). The data underline the advantages of gliclazide, the highly pancreas-selective nature, preservation of the ischemic precondition, favourable hemodynamic properties and potential reduction of the beta-cell loss as compared to other compounds of the group. However, gliclazide is not free from disadvantages characteristic to sulfonylureas in general (blood glucose independent insulin stimulation, beta-cell depletion). Comparing gliclazide with other derivatives of the group, the above data indicate individual benefits for the application when sulfonylurea compound is the drug of choice.

**Keywords:** sulfonylurea receptor, Epac2, antioxidant behaviour, pharmacogenomics, hypoglycemia, beta-cell mass

*Winkler, G.* [The use of gliclazide in the mirror of the individualized sulfonylurea therapy]. *Orv. Hetil., 2014, 155(14), 541–548.*

(Beérkezett: 2014. január 2.; elfogadva: 2014. január 30.)

### Rövidítések

ABC = (ATP-binding cassette protein) ATP-kötő kazettafehérje; ADP, AMP, ATP = adozin di-, mono-, trifoszfát; cAMP = ciklikus AMP; CYP = citokróm P450 mikroszomális enzimesalád; Epac2 = (exchange protein activated by cyclic AMP) jelátviteli tényező; GEF = guanin nucleotid exchange factor; GLP-1 = (glukagon-like peptide 1) glukagonszerű pep-

tid-1;  $K_{ATP}$  = ATP-függő káliumcsatorna; Kir = (kalium inwardly rectifying subunit) a káliumcsatorna pórusformáló alegysége; mito = mitochondriális; MR = (modified release) módosított hatóanyag-felszabadulás; OTC = (over the counter) szabadon (recept nélkül) vásárolható gyógyszerek; PDX-1 = (pancreas-duodenum homeobox protein-1) a béta-sejt differenciálódásában szerepet játszó transzkripciós faktor; PKA = proteinkináz-A;

SU = szulfanilurea; SUR = (sulfonylurea receptor subunit) a káliumcsatorna SU-kötődést biztosító alegysége; T2DM = 2-es típusú cukorbetegség

Számos közlés ismert arról, hogy a különböző szulfanilurea- (SU-) származékok közös vércukorcsökkentő természetük mellett más – receptorális és receptorkötődésüktől független – tulajdonságaikban különböz(het)-nek egymástól. Ez az elméleti alapja az úgynevezett differenciált SU-kezelésnek [1, 2, 3]. Az adatok értékelését nehezíti azonban, hogy az ismeretek nagy része experimentális megfigyelésekből származik, továbbá, hogy prospektív tanulmányokból származó „kemény végpontú” eredmények, illetve az egyes származékokat összehasonlító („head-to-head”) vizsgálatok nem, illetve csak korlátozottan állnak rendelkezésre. Kétségtelen ugyanakkor, hogy egyre bővül a SU-hatás biokémiai hátterével kapcsolatos ismeretek köre [4, 5, 6], s nő a pancreasszelektívnek tartott származékok (a második generációs vegyületek közül a gliclazid) klinikai előnyeiről beszámoló közlemények [7, 8, 9, 10] száma is.

Munkánk a SU-k vércukorcsökkentő természetével és a vércukorcsökkentéstől független tulajdonságaival kapcsolatos újabb ismeretek mellett a gliclazid egyedi sajátosságaira vonatkozó adatokat tekinti át, irodalmi közlések tükrében választ keresve alkalmazása lehetséges klinikai előnyeire.

### A SU-k vércukorcsökkentő hatásának biokémiai mechanizmusai

A SU-k az ATP-függő káliumcsatorna ( $K_{ATP}$ ) zárásával az élettani inzulinelválasztást utánozzák: ott a béta-sejtbe belépő glükóz metabolizmusát kísérő intracelluláris ATP-szint-emelkedés, a SU-k esetében a molekula receptorhoz történő kötődése zárja a csatornát és indítja el azt az ionáramsort, ami végső soron a szekréciós granulumokban tárolt inzulin exocytosisához vezet.

A  $K_{ATP}$ -csatorna élettani (nyugalmi) állapota szövet-típusonként változó: a szívizom és a vasculatura izomsejtjeiben zárt, a béta-sejtben nyitott. Leírásokban a csatorna nyitását tekintik aktív funkciónak, a csatorna működését gátló (blokkoló) tényezők tehát leállítják az ezen keresztül történő káliumion-áramot [11]. Ennek nem mond ellent, hogy a SU-k (és a glinidek) esetében a regulátoros SUR-alegységet – lásd később – aktiváló tulajdonságról beszélünk (ami a csatorna tekintetében ténylegesen gátlóhatást jelent).

A  $K_{ATP}$ -csatorna heterooktamér szerkezetű: négy külső, irányító (regulátoros) alegysége (sulfonylurea receptor subunit: SUR) biztosítja a SU-molekula kapcsolódását – ez a tulajdonképpeni SU-receptor, újabb besorolás szerint a több mint 6000 tagú ATP-kötő kazetta (ATP-binding cassette: ABC) fehérjecsaldátípusos formája [12] – 4 belső, pórusformáló alegysége (kálium inwardly rectifying subunit: Kir6.x) szabályozza a káliumion-ára-

1. táblázat | Egyes szövetek ATP-függő káliumcsatornáinak alegységszerkezete [1]

	SUR	Kir6.x
Béta-sejt	1	6.2
Agy	1	6.2
Szív, vázizomzat	2A	6.2
Simaizom, központi idegrendszer egy része	2B	6.2
Erek simaizomzata	2B	6.1

A táblázat nem tartalmazza a mitochondriális  $K_{ATP}$  szerkezeti leírását, mert annak komponensei (mitoSUR, mitoKIR) eltérnek a szövetekben előforduló változatoktól. (Lásd a szövegben!)

mot. A SUR-struktúra aminosav-szerkezete és -lánc-hosszúsága alapján SUR1, 2A, illetve 2B, a Kir6.x alegység pedig 6.1, illetve 6.2 típusú lehet. (A részletek összefoglalásától terjedelmi okok miatt el kell tekintenünk.) A szövetek káliumcsatornáinak SUR/Kir6.x szerkezete specifikusan meghatározott (1. táblázat) [1, 6, 12]. A  $K_{ATP}$ -csatorna aktivitását gátló – azaz a csatornát zárva tartó – szerek egy része (imidazolinszármazékok, például phentolamin, maláriaellenes szerek, például kinin, meflokin) a Kir6.2 alegységhez, más része (SU-származékok és a meglitinidvegyületek) a SUR-alegységhez kötődik [1, 13, 14]. A csatornát nyitó származékok (például diazoxid, minoxidil, nicorandil) a SUR-alegységen keresztül fejtik ki hatásukat. A  $K_{ATP}$ -csatornát blokkoló szerek mindegyike fokozza az inzulinelválasztást, terápiásan azonban csak a SUR-ra ható készítmények hasznosíthatók [1]. (Legújabban a rosiglitazon  $K_{ATP}$ -csatornát gátló hatását is leírták, ami szerepet játszhat cardialis hatásaiban is [11].)

$K_{ATP}$ -csatornák a szervezet csaknem valamennyi szövetében található. Bár élettani szerepük még nem minden tekintetben tisztázott, egyre nagyobb figyelem irányul a mitochondriális csatornákra (mito $K_{ATP}$ ), amelyek alegységszerkezete (mitoSUR, illetve mitoKIR) némileg eltér a más szövetekben találhatóktól, és egyes adatok szerint adott szövettípuson belül is változhat. Szerepük lehet az oxidatív stresszel szembeni védekezésben, a sejtműködés szabályozásában, a mitochondriális membrán permeabilitásának szabályozásában. Egyes megfigyelések szerint mind SUR-aktivátorok (például glibenclamid), mind gátlók (például diazoxid) befolyásolják működését [14, 15].

A SU-vegyületek a SUR-alegységek két kötőhelyéhez kapcsolódhatnak. Az „A” jelű kötőhely a molekulák szulfanil-, a „B” jelű pedig benzamidocsoportjai számára biztosít kapcsolódást. A rövid láncú molekulák (gliclazid, glibornurid és a nem SU-csoportú nateglinid) – amelyeknek nincs karboxamidcsoportjuk – csak az „A” kötőhelyhez kapcsolódnak (A+ vegyületek). A SUR1-alegység e kötőhelyén az 1237-es pozíciójű szerin 1000-szer nagyobb szelektivitású a SUR2 jelű struktúrák azonos molekularészénél (egérben az 1206-os pozíciójű tiro-

sin), ez lehet a biokémiai háttere a pancreas- (béta-sejt-) szelektív [2] csatornazáró hatásnak. A hosszú láncú SU-k (glibenclamid, glimepirid, gliquidon) mind az „A”, mind a „B” jelű kötőhelyhez kapcsolódnak (A+B+ vegyületek), míg a glibenclamidmolekula karboxamid részéből kifejlesztett meglitinidszármazékok csak a „B” kötőhellyel lépnek kapcsolatba (B+ csoport, terápiásan csak a repaglinid használt). Egy újabb vizsgálat szerint a „B” jelű kötőhely a SUR-alegység és a Kir6.2 komplexe [6]. (Ez a megfigyelés magyarázhatja, egyben módosítja korábbi ismereteinket, miszerint a SU-k kis affinitással a Kir-receptor-részhez is kötődnek.) Több kísérletes adat alapján úgy tűnik, hogy a SUR-alegység működését a magnézium-ADP-tartalom (emelkedése nyitja a csatornát), a Kir-alegységét pedig az ATP-szint (emelkedő koncentráció a záródást segíti elő) is befolyásolja. A  $K_{ATP}$ -csatorna állapota, a csatornát aktiváló/gátló hatások érvényesülése tehát a sejten belüli ATP/magnézium-ADP aránynak is függvénye [16].

A teljesség kedvéért említjük, hogy a glimepirid  $K_{ATP}$ -szelektivitásáról ellentétes megfigyelések ismeretesek. Strukturálisan a nem szelektív vegyületek közé tartozik és számos kísérletes adat szerint is zárja a szívizom és a simaizom csatornáit [3, 17, 18]. Klinikai adatok viszont funkcionálisan szelektív természetét támasztják alá [19]. (Amit egyes források benzamidocsoportjának más származékokétól eltérő, hat szénatomos helyett öt szénatomos pirrolidongyűrűt tartalmazó szerkezetével magyaráznak.) A fenti felsorolásban a glinidek közé tartozó nateglinid azért nem szerepel, mert a csoport más tagjaitól eltérő szerkezetű, kifejlesztése nem a glibenclamidmolekulából történt.

Jól ismert, hogy az inzulinválasztás – mind a tárolt inzulin exocytosisa, mind a de novo inzulinszintézis – a béta-sejt ciklikus AMP- (cAMP-) képződésének fokozásával is serkenthető. Ennek régebben leírt, proteinkináz A-n (PKA) keresztül érvényesülő jelátvitel mellett másik, egy specifikus fehérje, az Epac2 (exchange protein activated by cyclic AMP) közvetítésével zajló aktivációs útja is feltárásra került [16]. Az Epac2 lényegét tekintve nukleáris szabályozó tényező – guanin nucleotid exchange faktor (GEF) –, amely más szerepe mellett a  $K_{ATP}$ -csatorna ATP iránti érzékenységét is szabályozza: aktivitásának fokozódása növeli a csatorna ATP iránti érzékenységét (azaz fokozza a csatornát záró tényezők hatását). Míg a legtöbb SU-származék serkenti az Epac2-aktivitást – ezáltal erősíti a molekula inzulinszekretagóg és potenciálisan elősegítheti nem kívánt vércukoresést okozó hatását –, a gliclazid nem [20, 21, 22].

A glibenclamid, a SU-származékok között egyedülként, internalizálódik, azaz be is lép a béta-sejtbe. Újabb megfigyelések szerint a molekula a sejten belüli  $K_{ATP}$ -csatornákkal is kapcsolatba lép, ami magyarázhatja a szer alkalmazását kísérő, elhúzódó második fázisú prandialis inzulinszekréciót [23].

## A SU-k nem receptorális tulajdonságai

A SU-vegyületek néhány képviselőjének receptorkötődéstől független, a molekulák más szerkezeti elemével összefüggő tulajdonságát is leírták. Így a glibenclamid (az amerikai nevezéktanban: gliburid) esetében kísérletes körülmények között megfigyelték kamrai ritmuszavarok előfordulásával szemben „védő” tulajdonságát (amit részben kinidinszerű membránstabilizáló természetével, részben közelebből nem tisztázott mechanizmusú adrenerg kondicionáló hatásával magyaráznak) [24], más adatok viszont a QT-szakasz diszperziót fokozó, ezáltal proarrhythmias természetéről számoltak be [25].

A glimepirid esetében az adiponectinexpressziót fokozó [26, 27], valamint ennek révén, a szövetiglikükofelvételel serkentő és a HDL-koleszterin-tartalmat emelő hatásáról ismertek közlések. Más vizsgálok viszont nem találtak közvetlen kapcsolatot a glimepiridadás és a plazma adiponectintartalma között, s felvetették, hogy a korábbi megfigyelések más, a glimepiridalkalmazástól független tényezőkkel (például a vizsgálatba vontak eltérő tápláltsági állapotával, genetikai eltérésekkel, az adiponectin-gén-expresszió változásaival, mutációk előfordulásával) állhatnak összefüggésben [28]. A SU-k közül a legtöbb nem receptorális hatás a gliclaziddal kapcsolatban került leírásra, s azok többségét a vegyület azabicyclo-octil-gyűrűs molekuláris részével hozzák összefüggésbe [21, 29]. Megfigyelték az oxidatív stresszt mérséklő, antioxidáns [30, 31, 32, 33], a reaktívoxigén-species tekintetében scavenger hatású [21], az endotheldiszzfunkciót csökkentő [30, 32, 33], a béta-sejt-tömeg csökkenését lassító [29, 31] tulajdonságát. Ez utóbbi molekuláris biológiai háttere tekintetében is ismert adat: a gliclazid fokozta a béta-sejt differenciálódásában meghatározó szerepet betöltő transzkripció faktor, a pancreas-duodenum homeobox protein (PDX) -1, valamint a Ki67 jelű proliferációs tényező expresszióját. A PDX-1-expresszió gén- és fehérjeszinten egyaránt serkentette [29]. Endotheldiszzfunkciót mérséklő, egyes gyulladáshoz vezető tényezők képződését gátló, valamint a kísérletes körülmények között észlelt, érfali lipidlerakódást mérséklő hatásával magyarázzák az atherogenezist más SU-származékokéhoz képest lassító természetét [7]. Experimentális vizsgálatban igazolták nitrogén-monoxid-dependens vasodilatációt serkentő [32, 33], sőt streptozotocinnal kiváltott diabetesben, vérnyomást csökkentő tulajdonságát is [33]. Jól ismertek a thrombocyt-érfa interakciót mérséklő és előnyös haemorrheológiai sajátosságai is.

Kísérletes körülmények között, inzulinrezisztens vázizomsejt-szövetkultúrán igazolták inzulinreceptor tirozinfoszforilációt elősegítő tulajdonságát [34], az inzulinreceptor jelátvitelét – az elsődlegesen inzulinrezisztenciát mérséklő szerektől elmaradó intenzitással – javító hatást in vitro körülmények között azonban más SU-származék, például a glibenclamid esetében is megfigyeltek. E hatások valamennyi SU esetében alárendelt jelentőségűek és másodlagosak: minden valószínűség szerint a



prandialis inzulinválasztás első fázisának erősödésével és a pulzatis inzulinszekréció helyreállításával vagy javulásával állnak összefüggésben [35].

## Farmakogenomika, elimináció, interakciók

A farmakogenomika, génextpresszió-eltérések, genetikai polimorfizmusok gyógyszer-metabolizmusra, illetve -hatásra gyakorolt szerepének vizsgálata klinikofarmakológiai elemzések mind hangsúlyosabb területe [5, 36, 37, 38]. Egyre nő a SU-kal kapcsolatos közlések száma is.

A legtöbb SU-származék a májban metabolizálódik, elsősorban a citokróm P450 (CYP) 2C9 izoenzim közvetítésével. Az enzim génjének CYP2C9\*3/\*3 variánsa régóta ismert, a homozigóta formával rendelkezők esetében a tolbutamid, glibenclamid, glimepirid és glipizid clearance-e átlagosan csak 20%-a a természetes (elsődleges, „vad”) variánsal (CYP2C9\*1/\*1) rendelkezőkének (azaz esetükben elhúzódóbb gyógyszerhatással kell számolni) [36, 37]. Egy vizsgálatban a tolbutamid esetében a homozigóta \*3/\*3 allélt hordozók clearance-ét 6,5-szer, a glimepiridét 0,5-szer kisebbnek találták a „vad” (\*1/\*1) allélt hordozókénál [5]. A CYP2C9\*3/\*3 heterozigóták esetében a clearance az elsődleges változatúak 50–80%-a. A glibenclamid és a glimepirid lebomlásakor aktív metabolitok is képződnek, az elimináció elhúzódása a metabolitok vércukorszökkentő hatását is megnyújtja [36].

Felmérések szerint a kaukázusi rasszhoz tartozók 82%-ában a „vad”, \*1/\*1 változat, 11%-ában a \*2/\*2 variáns, 7%-ában a \*3/\*3 forma található [36]. Megfigyelték, hogy az eddig kevésbé tanulmányozott \*2/\*2 variánsal, illetve a homozigóta \*3/\*3 alléllal rendelkezők körében jóval magasabb a célértékre kezelték (HbA<sub>1c</sub> <7,0%) aránya a „vad” típussal rendelkezőkéhez képest [5]. Egy másik vizsgálatban a felsorolt allélt hordozók körében nagyobb gyakorisággal észlelték hypoglykaemia előfordulását SU-terápia során [5]. A gliclazid a kaukázusi népességben döntő mértékben szintén a CYP 2C9 közvetítésével metabolizálódik, kínai népcsoportban viszont a CYP 2C19-et találták a meghatározó szerepet betöltő enzimfrakciónak [39]. A molekula lebomlása nem jár aktív metabolitok képződésével [36, 40], eliminációja nagyobb részben renalis. Sem a gliclazid, sem más SU-vegyületek esetében nem találtak érdemi interakciót a T2DM kezelésében gyakran használt gyógyszer-csoportokkal, enziminduktorok (például rifampicin), illetve retardátorok (például fluconazol) azonban rövidíthetik, illetve megnyújthatják vércukorszökkentő hatásukat [41]. A klinikai gyakorlat számára lehet fontos az a megfigyelés, hogy a depresszió, hangulatlabilitás, fáradtság kezelésére használt OTC-szerek, illetve győgyteák összetevőjeként alkalmazott közönséges orbáncfű (Hypericum perforatum, Szent János virága) a CYP 2C9 alléltól független mechanizmussal fokozza a gliclazid clearance-ét, ezért ilyen szerek gliclazidkezelés során

**2. táblázat** | A gliclazid lebontásában részt vevő CYP-izoenzimek ismertebb induktorai (a lebontást gyorsító hatású vegyületek) és gátlószerei (a lebontást lassítók, elhúzódóbb gyógyszerhatást eredményező) [53]

	Induktor	Gátló
CYP2C9	Rifampicin	Fluconazol
	Secobarbital	Amiodaron
		Isoniazid
CYP2C19	Rifampicin	Chloramphenicol
	Carbamazepin	Cimetidin
		Ketokonazol
		Lansoprasol
		Omeprasol
		Pantoprasol
		Oxcarbazepin

A felsoroltak közül az amiodaron, cimetidin, a lanso-, ome- és pantoprasol egyidejű alkalmazása fordul elő elsősorban a klinikai gyakorlatban és igényelhet bevezetése gliclazidot is kapó személyen gyakoribb anyagszere-ellenőrzést. Az orbáncfű nem a CYP-izoenzimekre hatva fokozza a gliclazid clearance-ét (és rövidíti hatását).

történő bevezetése vagy elhagyása gondos anyagszere-monitorozást tesz szükségesé [40]. A gliclazid lebontásában meghatározó szerepet játszó CYP 2C9, illetve CYP 2C19 fontosabb induktorait és gátlóit a 2. táblázatban foglaljuk össze.

Leírták az inzulinreceptor-szubsztrát-1 Gly972Arg polimorfizmusát, amelyet összefüggésbe hoznak mind a T2DM kialakulásának fokozott kockázatával, mind szekunder SU-rezisztencia-ráta kialakulásának lehetőségével [5].

A K<sub>ATP</sub>-csatorna genetikai variációi is befolyásolhatják a SU-k hatását. E polimorfizmusok egy része a csatorna tartós zárását, folyamatos inzulinszekréció és következményes hypoglykaemia kialakulását eredményezi (angol elnevezéssel úgynevezett loss-of-function mutáció). Más része viszont a csatorna állandó nyitottságához vezet és korai életkorban kialakuló diabetest okoz (gain-of-function mutáció). Több adat utal arra, hogy e mutációk egyes formái szerepet játszhatnak a T2DM kialakulásában is [38, 42]. Kézenfekvőnek látszik, hogy egyes polimorfizmusok a SU-hatást is befolyásolhatják, ez idő szerint azonban e vonatkozásban nincs egyértelmű adat.

A gliquidon kivételével valamennyi SU hepaticus és – nagyobb részben – renalis eliminációjú. Ez a magyarázata, hogy beszűkült veseműködés esetén – a károsodás mértéke és a SU-vegyület típusa függvényében – a SU-k adása felülvizsgálatot igényel. A gliquidon májon keresztül történő lebomlása folytán elvben végstádiumú vesebetegségben is adható (más kérdés, hogy ilyen esetben inzulin adagolása általában stabilabb anyagszere-helyzetet biztosít).

A felsoroltak jól példázzák, hogy adott SU vércukorszökkentő hatását és annak tartósságát a receptorális kapcsolódáson túl egy sor genetikai tényező is befolyá-

3. táblázat | A gliclazid receptoriális és receptorhatástól független tulajdonságai és ezek igazolt, valamint lehetséges klinikai következményei

Receptorális hatás	Igazolt/lehetséges* klinikai következmény
<ul style="list-style-type: none"> <li>SUR1-alegységhez nagy affinitással történő kötődés</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nagyfokban pancreasszelektív <math>K_{ATP}</math>-zárás</li> <li>A prandialis inzulinszekréció első fázisának hatékony serkentése</li> <li>Az ischaemiás prekondicionálás megtartott volta</li> <li>Hypoglykaemiakockázat mérséklődése*</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Az Epac2-aktiválás hiánya</li> </ul>	
Nem receptorális sajátosságok	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Antioxidáns hatás</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A béta-sejt-vesztés lassulása*</li> <li>Alacsonyabb szekunder szulfanilurearezisztencia-ráta*</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>PDX-1- és Ki67-expresszió fokozása</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>A béta-sejt-vesztés lassulása*</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Nitrogén-monoxid-dependens vasodilatatio serkentése</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Endotheldiszfunkció mérséklése*</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>Érfal-thrombocyta interakció csökkentése</li> </ul>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>Plazminogénaktivátor-aktivitás fokozása</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atherogenesis lassítása*</li> </ul>

\*Valószínűsíthető klinikai következmény.

solhatja. A gliclazid receptoriális és receptorhatástól független sajátosságait és azok lehetséges klinikai vonatkozásait a 3. táblázatban foglaltuk össze.

### Gliclaziddal kapcsolatos klinikai megfigyelések

A gliclazid más SU-származékokhoz viszonyított előnyeként az alacsonyabb hypoglykaemiakockázatot, kedvezőbb keringési hatásokat, valamint a szekunder SU-elégtelenség ritkább előfordulását szokás említeni.

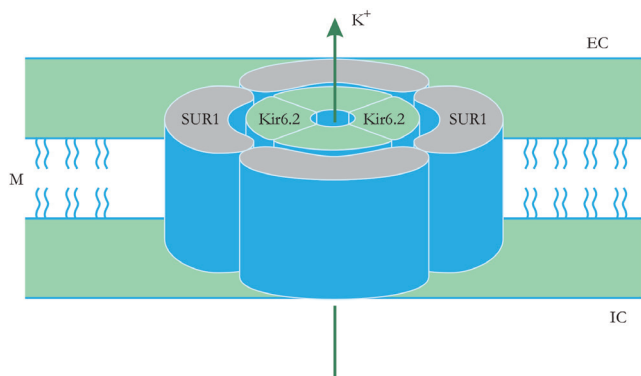
Hypoglykaemia tekintetében mind a gliclazid és a glibenclamid [43, 44], mind a két – ténylegesen, illetve funkcionálisan – pancreasszelektív SU-származék, a gliclazid és a glimepirid vonatkozásában ismertek összevetések [45, 46]. Glykaemiás hatékonyság vonatkozásában nem volt közöttük érdemi különbség igazolható, a hypoglykaemiák gyakorisága azonban mindkét összevetésben szignifikánsan alacsonyabb volt a gliclazidot szedők körében. (Számos vizsgálat ismert az azonnal oldódó és az elhúzódozó hatóanyag-kioldódású – modified release: MR – gliclazidváltozat összevetéséről. E készítményváltozatok alapvető tulajdonságaiban, glykaemiás hatékonyságában nem találtak érdemi eltérést, a hypoglykaemiagyakoriság azonban az MR-formuláció esetében alacsonyabb volt az azonnal oldódó készítményhez képest [47]. A továbbiakban, a klinikai adatok áttekintésénél, nem teszünk különbséget e változatok között.

Igen érdekes tapasztalatot szereztek mohamedának a Ramadán alatti gliclazidkezeléssel kapcsolatban. Ezen időszak, a 30 napos böjt – a vallás tanítása szerint a béke és megtisztulás, valamint a hitben való elmélyedés időszaka – alatt a hithű személyeknek napkeltétől napnyugtáig tilos étkezniük, folyadékot fogyasztaniuk és gyógyszer szedniük! Kezelési irányelvek azt javasolják, hogy cukorbeteg ne kövessék a szigorú böjtot, a Korán azonban a betegeket sem mentesíti az előírások alól, ezért epidemiológiai adatok szerint a T2DM-es szemé-

lyek is legalább 15 napon keresztül megtartják a vallási előírásokat (inzulinszekretagóg szert szedők körében a hypoglykaemiagyakoriság ilyenkor 7,5-szerese a böjtmentes időszakokénak) [9]. Egy felmérés szerint a SU-k közül gliclazidot szedők körében – a gyógyszert csökkentett dózisban alkalmazva – ritkább volt a nem kívánt vércukoresés előfordulása más SU-származékot kapókéhoz képest [9]. (A teljességhez tartozik, hogy glükóz-dependens vércukorcsökkentő természete folytán a sitagliptin a gliclazidnál is kedvezőbbnek bizonyult [9, 10].) Több vizsgálat megerősítette a gliclazid keringési előnyeit is. Így az ADVANCE vizsgálat intenzív kezelési csoportjában – a vizsgálat mindkét ágán a vércukorcsökkentő kezelés gliclazidot is tartalmazó antidiabetikum-kombinációval történt – a keringési eredetű halálozás relatív kockázata 12%-kal csökkent a konzervatív kezelési csoportban lévőkéhez képest. Igaz, hogy a csökkenés csak tendenciájában volt értékelhető és nem ért el szignifikáns mértéket ( $p = 0,12$ ). Ez volt azonban az egyetlen a három, hosszabb diabetestartamú betegek körében indított nagy tanulmány (ACCORD, VADT) közül, amelynek intenzív kezelési ágában sikerült az előre meghatározott anyagcsere-célértéket biztosítani ( $HbA_{1c} < 6,5\%$ ), továbbá, amelyben a keringési eredetű halálozás nem nőtt a kontrollcsoportéhoz képest [48, 49].

A teljesség kedvéért megemlítjük, hogy a szorosabb anyagcsere-vezetés nem eredményezte a macrovascularis események előfordulásának csökkenését, a microvascularis események – elsősorban a nephropathia – relatív kockázata azonban 14%-kal mérséklődött ( $p = 0,01$ ). Figyelemre méltó, hogy az intenzív kezelési ágon sem nőtt a résztvevők testsúlya [49].

Egy több mint 9600, korábban szívinfarktuson átesett T2DM-es személy adatainak tízéves retrospektív elemzését közreadó dániai vizsgálat azt találta, hogy újonnan SU-monoterápiára kerülő betegek bármely eredetű halálzásának metforminéhoz viszonyított esélyhányadosa a gliclazidot szedők körében nem különbözött a referen-



1. ábra

A  $K_{ATP}$ -csatorna sémás ábrája (a  $\beta$ -sejtben előforduló változata alapján)

M = sejtmembrán; SUR1 = a külső szulfanilureaalegység tetramerje; Kir6.2 = az ionáramot közvetlenül szabályozó, belső alegység; EC/IC = extra/intra celluláris tér;  $K^+$  = az ionáram iránya

Forrás: Seino, S.: ATP-sensitive potassium channels: a model of heteromultimeric potassium channel/receptor assemblies. Annu. Rev. Physiol., 1999, 61, 337–362.

ciacsoporttól (0,90 [95%-os megbízhatósági tartomány 0,68–1,20]). Más SU-származékok esetében azonban az esélyhányados nőtt (glibenclamid 1,47 [1,22–1,76], glimepirid 1,30 [1,11–1,44], glipizid 1,53 [1,23–1,89], tolbutamid 1,47 [1,17–1,84]). Hasonlóan kedvezőnek bizonyult a gliclazid a szívinfarktustól mentes betegcsoportban is [8, 48].

Glibenclamid-, glimepirid- és gliclazid-monoterápia összevetésében hasonló eredményt hozott egy 64 188 T2DM-es személy hatéves követését feldolgozó obszervációs vizsgálat is. Gliclazidot kapók körében mind az össz-, mind a keringési eredetű halálozás esélyhányadosa alacsonyabb volt a másik két származékot kapókénál [48, 50]. A kedvező eredmény lehetséges magyarázatát az ischaemiás prekondicionálás megtartottságában, az előnyös érhatásokban (atherogenesis lassítása, endothelvédelem, vasodilatatio elősegítése, thrombocytá-érfal hatások csökkenése) és a nephropathia előnyös befolyásolásában látják [48].

A különböző SU-készítmények mellett előforduló szekunder SU-rezisztencia-rátára vonatkozó megfigyelések többsége ugyanattól a munkacsoporttól származik (és nem új keletű). Egy-, majd ötéves követés során igazolták, hogy a gliclazid anyagcsere-célértéket biztosító hatása a legtartósabb. Az 5 éves szekunder SU-rezisztencia-ráta e szer esetében 7% volt, míg glibenclamid esetében 17,9, glipizid esetében 25,6%-osnak bizonyult [51, 52]. A kedvező hatás magyarázatául a béta-sejt kisebb terhelése – az Epac2-aktiválás hiánya –, valamint az antioxidáns és az apoptózist befolyásoló egyéb hatásoknak tulajdonított, más SU-származékokéhoz képest – valószínűsíthetően – kevésbé csökkenő béta-sejt-tömeg szolgálhat.

## A kísérletes és klinikai adatok értékelése

A gliclazid SU-származék a csoportra jellemző érényekkel (hatékony glykaemiás kontroll) és korlátokkal (vércukorszinttől független inzulinszekretagóg hatás, potenciális hypoglykaemiakockázat, súlygyarapodás), de a csoport más származékaitól különböző, egyedi hatástani sajátosságokkal rendelkezik. Az inzulinválasztás tekintetében kiemelendő pancreasszelektív természete és Epac2-aktiváló hatásának hiánya. Ez és a közvetlen humán adatokkal még meg nem erősített antioxidáns, valamint a béta-sejt differenciálódásában szerepet játszó tényezőkre gyakorolt hatása kisebb béta-sejt-terhelést és a T2DM-et jellemző béta-sejt-tömeg-fogyás mérséklődését eredményezheti. Az atherogenesisst lassító, endothelvédő, vasodilatatiót feltételezetten elősegítő tulajdonsága adása további előnyt képezheti. Mindez a SU-k között kiemelt helyet biztosít a számára.

A glükagonszerű peptid (GLP) -1 mimetikumok és SU-készítmények lehetséges kombinációjával kapcsolatban felmerült, hogy a gliclazid Epac2-aktiválástól mentes természete e tekintetben előnyt jelenthet. Jól ismert, hogy az Epac2 az inkretin hatásmechanizmusú szekretagóg vegyületek inzulinválasztást serkentő mechanizmusában is központi szerepet tölt be, más SU-származékkal együtt adva tehát fokozott hypoglykaemiakockázattal kell számolni. Kétségtelen, hogy a GLP-1 mimetikumok helye elsősorban a korai kombinációban van, metformin mellé adva. Metforminintolerancia vagy -ellenjavallat esetén azonban SU-vegyülettel együtt is adhatók – sőt alkalmazhatók SU-t is tartalmazó hármas kombinációban –, így e kombinációkban gliclazid választása csökkentheti a nem kívánt vércukoresések előfordulását.

Minden SU tekintetében igaz, hogy kis kezdő adag és a vércukorértékekhez igazodó, fokozatos dózisemelés alkalmazása kívánatos. Fontos annak hangsúlyozása, hogy a szükségesnél nagyobb adag választása, valamint e szerek adagolásának tartósan emelkedett vércukorértékek ellenére történő, a glükó- és lipotoxicitás inzulin-szekréciót gátló hatását figyelmen kívül hagyó folytatása sietteti a béta-sejt-depléciót és fokozza a béta-sejt-tömeg vesztesét!

Tapasztalatunk szerint a gliclazid mellett előforduló vércukoresések döntő oka az étkezéskimaradás – idős személy elalvása a gyógyszerbevitel után – vagy az egyeztetettnél kevesebb szénhidrát fogyasztása, esetleg intenzívebb fizikai tevékenység végzése. A kezelési rendszer felépítése, megfelelő étrendi és életmódbeli oktatás ezért SU-adás indításakor is elengedhetetlen követelmény. Fontos, hogy ismertén enziminduktor vagy -retardátor hatású gyógyszer bevezetését az anyagcsere gyakoribb ellenőrzése kísérje, ugyanígy szükséges a vesefunkció időről időre történő ellenőrzése is. Kellő körültekintéssel végezve mind a nem kívánt vércukoresések, mind a súlygyarapodás mérsékelhető, illetve elkerülhető.



## Irodalom

- [1] Proks, P., Reimann, F., Green, N., et al.: Sulfonylurea stimulation of insulin secretion. *Diabetes*, 2002, 51(Suppl. 3), S368–S376.
- [2] Gribble, F. M., Reimann, F.: Sulphonylurea action revisited: the post-cloning area. *Diabetologia*, 2003, 46(7), 875–891.
- [3] Riddle, M. C.: Sulphonylureas differ in effects on ischemic preconditioning – is it time to retire glyburide? *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 2003, 88(2), 528–530.
- [4] Mannino, G. C., Sesti, G.: Individualized therapy for type 2 diabetes: clinical implications of pharmacogenetic data. *Mol. Diagn. Ther.*, 2012, 16(5), 285–302.
- [5] Aquilante, C. L.: Sulfonylurea pharmacogenomics in type 2 diabetes: the influence of drug target and diabetes risk polymorphisms. *Expert Rev. Cardiovasc. Ther.*, 2010, 8(3), 359–372.
- [6] Winkler, M., Stephan, D., Bieger, S., et al.: Testing the bipartite model of the sulfonylurea receptor binding site: binding of A-, B-, and A+B-site ligands. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 2007, 322(2), 701–708.
- [7] 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.
- [8] Schramm, T. K., Gislason, G. H., Vaag, A., et al.: Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes with or without previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur. Heart J.*, 2011, 32(15), 1900–1908.
- [9] Al Sifri, S., Basiounny, A., Echtay, A., et al.: The incidence of hypoglycaemia in Muslim patients with type 2 diabetes treated with sitagliptin or a sulphonylurea during Ramadan: a randomised trial. *Int. J. Clin. Pract.*, 2011, 65(11), 1132–1140.
- [10] Aravind, S. R., Ismail, S. B., Balamurugan, R., et al.: Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes from India and Malaysia treated with sitagliptin or a sulfonylurea during Ramadan: a randomized, pragmatic study. *Curr. Med. Res. Opin.*, 2012, 28(8), 1289–1296.
- [11] Dart, C.: Selective block of  $K_{ATP}$  channels: why the anti-diabetic sulphonylureas and rosiglitazone have more in common than we thought. *Br. J. Pharmacol.*, 2012, 167(1), 23–25.
- [12] Burke, M. A., Mutbarasan, R. K., Ardehali, H.: The sulfonylurea receptor, an atypical ATP-binding cassette protein, and its regulation of the  $K_{ATP}$  channel. *Circ. Res.*, 2008, 102(2), 164–176.
- [13] George, P., McCrimmon, R.: Diazoxide. *Pract. Diabetes*, 2012, 29(1), 36–37.
- [14] Skalska, J., Debska, G., Kunz, W. S., et al.: Antidiabetic sulphonylureas activate mitochondrial permeability transition in rat skeletal muscle. *Br. J. Pharmacol.*, 2005, 145(6), 785–791.
- [15] Mironova, G. D., Negoda, A. E., Marinov, B. S., et al.: Functional distinctions between the mitochondrial ATP-dependent  $K^+$  channel (mito $K_{ATP}$ ) and its inward rectifier subunit (mitoKIR). *J. Biol. Chem.*, 2004, 279(31), 32562–32568.
- [16] Kang, G., Leech, C. A., Chepurny, O. G., et al.: Role of cAMP sensor Epac as a determinant of  $K_{ATP}$  channel ATP sensitivity in human pancreatic  $\beta$ -cells and rat INS-1 cells. *J. Physiol.*, 2008, 586(5), 1307–1319.
- [17] Song, D. K., Aschroft, F. M.: Glimpiride block of cloned  $\beta$ -cell, cardiac and smooth muscle  $K_{ATP}$  channels. *Br. J. Pharmacol.*, 2001, 133(1), 193–199.
- [18] Abdelmoneim, A. S., Hasenbank, S. E., Seubert, J. M., et al.: Variations in tissue selectivity amongst insulin secretagogues: a systematic review. *Diabetes Obes. Metab.*, 2012, 14(2), 130–138.
- [19] Pantalone, K. M., Kattan, M. W., Yu, C., 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.
- [20] Jarrard, R. E., Wang, Y., Salyer, A. E., et al.: Potentiation of sulfonylurea action by an EPAC-selective cAMP analog in INS-1 cells: comparison of tolbutamide and gliclazide, and a potential role for EPAC activation of a 2-APB sensitive  $Ca^{2+}$  influx. *Mol. Pharmacol.*, 2013, 83(1), 191–205.
- [21] Seino, S., Takahashi, H., Takahashi, T., et al.: Treating diabetes today: a matter of selectivity of sulphonylureas. *Diabetes Obes. Metab.*, 2012, 14(Suppl. 1), 9–13.
- [22] Leech, C. A., Dzhurra, I., Chepurny, O. G., et al.: Facilitation of  $\beta$ -cell  $K_{ATP}$  channel sulfonylurea sensitivity by a cAMP analog selective for the cAMP-regulated guanine nucleotide exchange factor Epac. *Islets*, 2010, 2(2), 72–81.
- [23] Geng, X., Li, L., Bottino, R., et al.: Antidiabetic sulfonylurea stimulates insulin secretion independently of plasma membrane  $K_{ATP}$  channels. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 2007, 293(1), E293–E301.
- [24] Bozdoğan, Ö., Gonca, E., Suveren, E., et al.: Mechanisms of glybenclamide-mediated anti-arrhythmia and ischemic conditioning in a rat model of myocardial infarction: role of yohimbine treatment. *Turk. J. Med. Sci.*, 2004, 34, 21–28.
- [25] Najeed, S. A., Khan, I. A., Molnar, J., et al.: Differential effect of glyburide (glibenclamide) and metformin on QT dispersion: a potential adenosine triphosphate sensitive  $K^+$  channel effect. *Am. J. Cardiol.*, 2002, 90(10), 1103–1106.
- [26] 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.
- [27] Araki, T., Emoto, M., Konishi, T., et al.: Glimepiride increases high-density lipoprotein cholesterol via increasing adiponectin levels in type 2 diabetes mellitus. *Metabolism*, 2009, 58(2), 143–148.
- [28] Yoshioka, K., Yoshida, T., Yoshikawa, T.: Glimepiride and serum adiponectin level in type 2 diabetic subjects. Response to Nagasaka, et al. *Diabetes Care*, 2003, 26(12), 3360–3361.
- [29] Del Guerra, S., D'Aleo, V., Lupi, R., et al.: Effects of exposure of human islet beta-cells to normal and high glucose levels with or without gliclazide and glibenclamide. *Diabetes Metab.*, 2009, 35(4), 293–298.
- [30] Rákel, A., Renier, G., Roussin, A., et al.: Beneficial effects of gliclazide modified release compared with glibenclamide on endothelial activation and low-grade inflammation in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.*, 2007, 9(1), 127–129.
- [31] El-Baroudy, N. H. F., Fayed, F. A., Sekinah, A. M. M., et al.: Some possible interactions between gliclazide and nebulolol in experimentally induced diabetic hypertensive albino rats. *ZUMJ*, 2013, 19(5), 397–409.
- [32] Sena, C. M., Louro, T., Matafome, P., et al.: Antioxidant and vascular effects of gliclazide in type 2 diabetic rats fed high-fat diet. *Physiol. Res.*, 2009, 58(2), 203–209.
- [33] Salman, I. M., Inamdar, M. N.: Effect of gliclazide on cardiovascular risk factors involved in split-dose streptozotocin induced neonatal rat model: a chronic study. *Int. J. Basic Clin. Pharmacol.*, 2012, 1(3), 196–201.
- [34] Kumar, N., Dey, C. S.: Gliclazide increases insulin receptor tyrosine phosphorylation but not p38 phosphorylation in insulin-resistant skeletal muscle cells. *J. Exp. Biol.*, 2002, 205(Pt 23), 3739–3746.
- [35] Jubl, C. B., Porksen, N., Pincus, S. M., et al.: Acute and short-term administration of a sulfonylurea (gliclazide) increases pulsatile insulin secretion in type 2 diabetes. *Diabetes*, 2001, 50(8), 1778–1784.
- [36] Kirchheiner, J., Roots, I., Goldammer, M., et al.: Effect of genetic polymorphisms in cytochrome P450 (CYP) 2C9 and CYP2C8 on the pharmacokinetics of oral antidiabetic drugs. *Clin. Pharmacokinet.*, 2005, 44(12), 1209–1225.
- [37] Mannino, G. C., Sesti, G.: Individualized therapy for type 2 diabetes: clinical implications of pharmacogenetic data. *Mol. Diagn. Ther.*, 2012, 16(5), 285–302.
- [38] Winkler, G., Gerő, L.: Pharmacogenetics of insulin secretagogue antidiabetics. [Az inzulinszekretagóg antidiabetikumok farma-



- kogenetikai vonatkozásai.] Orv. Hetil., 2011, 152(41), 1651–1660. [Hungarian]
- [39] Zhang, Y., Si, D., Chen, X., et al.: Influence of CYP2C9 and CYP2C19 genetic polymorphisms on pharmacokinetics of gliclazide MR in Chinese subjects. Br. J. Clin. Pharmacol., 2007, 64(1), 67–74.
- [40] Xu, H., Williams, K. M., Liauw, W. S., et al.: Effects of St John's wort and CYP2C9 genotype on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of gliclazide. Br. J. Pharmacol., 2008, 153(7), 1579–1586.
- [41] Scheen, A. J.: Drug interactions of clinical importance with anti-hyperglycaemic agents: an update. Drug Saf., 2005, 28(7), 601–631.
- [42] Glyn, A. L., Weedon, M. N., Owen, K. R., et al.: Large-scale association studies of variants in genes encoding the pancreatic beta-cell  $K_{ATP}$  channel subunits Kir6.2 (KCNJ11) and SUR1 (ABCC8) confirm that the KCNJ11 E23K variant is associated with type 2 diabetes. Diabetes, 2003, 52(2), 568–572.
- [43] Tessier, D., Dawson, K., Tétrault, J. P., et al.: Glibenclamide vs gliclazide in type 2 diabetes of the elderly. Diabet. Med., 1994, 11(10), 974–980.
- [44] Zeller, M., Danchin, N., Simon, D., et al.: Impact of type of pre-admission sulfonylureas on mortality and cardiovascular outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2010, 95(11), 4993–5002.
- [45] Szymborska-Kajanek, A., Górska, J., Wróbel, M., et al.: Glucose and insulin profiles in type 2 diabetic patients treated with gliclazide MR and glimepiride: an 8-week, randomised, single-centre, open-label, controlled, cross-over study. Diabetologia Doświadczalna i Kliniczna, 2007, 7(1), 33–38.
- [46] Schernthaner, G., Grimaldi, A., DiMario, U., et al.: 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.
- [47] Lu, C. H., Chang, C. C., Chuang, L. M., et al.: Double-blind, randomized, multicentre study of the efficacy and safety of gliclazide-modified release in the treatment of Chinese type 2 diabetic patients. Diabetes Obes. Metab., 2006, 8(2), 184–191.
- [48] Ruiz, M.: Diamicon (gliclazide) MR the secretagogue with clinical benefits beyond insulin secretion. Medicographia, 2013, 35, 81–89.
- [49] Heller, S. R., on behalf of the ADVANCE Collaborative Group: A summary of the ADVANCE trial. Diabetes Care, 2009, 32(Suppl. 2), S357–S361.
- [50] Khablangot, M., Tronko, M., Kravchenko, V., et al.: Glibenclamide-related excess in total and cardiovascular mortality risks: data from large Ukrainian observational cohort study. Diabetes Res. Clin. Pract., 2009, 86(3), 247–253.
- [51] Harrower, A. D.: Comparison of efficacy, secondary failure rate, and complications of sulfonylureas. J. Diabetes Complications, 1994, 8(4), 201–203.
- [52] Harrower, A. D.: Comparative tolerability of sulphonylureas in diabetes mellitus. Drug Saf., 2000, 22(4), 313–320.
- [53] Resource Pharm: Some common substrates, inhibitors and inducers of CYP 450 iso-enzymes. <http://www.resourcepharm.com/pre-reg-articles/substrates-inhibitors-and-inducers-of-the-major-CYP450-enzyme.pdf>

(Winkler Gábor dr.,  
Budapest, Diós árok 1–3., 1125  
e-mail: gabor.winkler@janoskorhaz.hu)

A Semmelweis Egyetem Általános Orvostudományi Kara örömmel tesz eleget annak a hagyománynak, hogy volt diákjait jubileumi díszoklevéllel tünteti ki.

Kérjük ezért azokat az orvosokat, akik diplomájukat az egyetem jogelődjénél, a BUDAPESTI KIRÁLYI MAGYAR PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN, a PÁZMÁNY PÉTER TUDOMÁNYEGYETEMEN illetve a BUDAPESTI ORVOSTUDOMÁNYI EGYETEMEN

1939-ben  
1944-ben  
1949-ben  
1954-ben  
1964-ben

szerezték meg, és szakterületükön legalább 30 évig dolgoztak, **2014. április 30-ig** nyújtsák be kérelmüket a **platina, rubin, vas, gyémánt**, illetve **arany díszoklevél** elnyerése érdekében az Általános Orvostudományi Kar Dékáni Hivatalához (1085 Budapest, Üllői út 26.).

Jelentkezési lap a Dékáni Hivatalban (Telefon: 317-6233) igényelhető vagy letölthető a Semmelweis Egyetem honlapjáról ([www.semmelweis.hu/aok/](http://www.semmelweis.hu/aok/)).

