

Sulfonylurea sebagai Pilar Penatalaksanaan Diabetes Mellitus Tipe 2 dalam pencegahan Komplikasi Penyakit kardiovaskuler

Hikmat Permana
SubBagian Endokrin dan Metabolisme
Bagian I. Penyakit Dalam
Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran / RSUP dr Hasan Sadikin,
Bandung

Abstrak

Prevalensi Diabetes Mellitus tipe 2 (DMT2) meningkat dengan cepat sesuai dengan peningkatan prevalensi obesitas. Hal ini terkait dengan adanya peningkatan resistensi insulin sebagai awal terjadinya gangguan toleransi glukosa atau DM pada saat sel beta sudah tidak mampu mensekresi untuk mengatasi gangguan toleransi glukosa. Dengan tercapai normoglikemia, maka sifat toksisitas hiperglikemi terhadap sel beta pancreas akan diturunkan, sehingga akan terjadi restorasi sel β , pada akhirnya akan terjadi perbaikan fungsi sel β dan sekresi insulin.

Komplikasi tersering adalah kelainan kardiovaskuler selain dihubungkan dengan hiperglikemia juga dapat disebabkan oleh obat, insulin secretagogue, yang menyebabkan prekondisional iskemia. Sulfonylurea, secara farmakologi mempengaruhi pada K-ATP *Channel* yang terdapat hampir di semua sel, termasuk sel beta pankreas, sel otot artera dan kardiomyosit, sehingga sering kali menimbulkan efek yang tidak diharapkan. Pada SU yang tidak mempunyai reseptor di kardiomyosit jauh lebih mendapat pilihan terapi pada penderita DMT2.

Pendahuluan

Prevalensi Diabetes Mellitus tipe 2 (DMT2) meningkat dengan cepat pada dekade terakhir sampai lebih 40%. Hal ini terkait dengan peningkatan prevalensi obesitas lebih 60 % dalam periode yang sama berhubungan erat dengan perkembangan DMT2. Penyakit kardiovaskuler merupakan penyebab utama kematian pada penderita DMT2, yaitu sebesar 60-80% kematian berhubungan DMT2. Hasil penelitian UKPDS menunjukkan bahwa dengan kadar glukosa darah yang terkontrol dapat menurunkan

risiko penyakit Kardiovaskuler pada penderita DMT2, walaupun dalam praktek sehari-hari kadar gula darah yang terkontrol baik sulit dicapai.¹

Dalam penelitian UKPDS, regimen obat yang menghasilkan kontrol glukosa darah secara lebih agresif menurunkan risiko infark miokard sebanyak 16%, termasuk kematian fatal, non fatal dan kematian mendadak. Setelah dilakukan analisis statistic yang lebih akurat ternyata menunjukkan bahwa setiap penurunan HbA1c 1% dapat menurunkan risiko Infark miokard sebesar 14%. Terlepas dari penelitian akhir akhir ini yang menunjukkan adanya penurunan risiko penyakit kardiovaskuler pada DMT2 yang terkontrol kadar glukosa darah, terdapat hal lain yang tidak sepenuhnya mendapat perhatian, yaitu obat-obat yang berpotensi menimbulkan efek yang tidak diharapkan terhadap penyakit kardiovaskuler. Hal ini dapat terjadi pada obat diabetes yang bersifat meningkatkan sekresi insulin (insulin secretagogue), terutama Sulfonylurea (SU).

Perhatian terhadap SU meningkat setelah hasil penelitian University Group Diabetes Program (UGDP). Dalam penelitian ini menunjukkan kematian kardiovaskuler lebih rendah pada kelompok placebo dibanding kelompok Tolbutamide. Walaupun demikian dalam penelitian ini terdapat beberapa kelemahan, yaitu metodologi pengambilan sample sehingga terjadi perbedaan pada karakteristik penderita dengan jumlah sample yang kecil (200 subjek), follow up yang kurang baik, dan kontroversi dalam perhitungan statistik. Dalam penelitian tersebut ada upaya untuk memperlihatkan terdapat keuntungan penggunaan insulin secretagogue pada DMT2 sebagai upaya pencegahan komplikasi.

Patofisiologi DMT2 dan implikasi klinis

Diabetes mellitus tipe 2 adalah kelainan yang bersifat kronis ditandai dengan adanya kelainan permanen dari sistem metabolisme tubuh berupa kadar gula darah yang tinggi (hiperglikemia). Hal ini dapat terjadi karena insulin tubuh tidak dapat bekerja dengan efektif atau tubuh (sel β pankreas) tidak mampu menghasilkan hormon insulin yang memadai atau kedua-duanya. Dengan demikian kelainan patologi yang mendasari yang terjadi pada penderita diabetes adalah kegagalan memproduksi insulin (defisiensi

insulin) atau kegagalan memanfaatkan insulin (resistensi insulin) ataupun keduanya akan menimbulkan peningkatan kadar gula darah serta hasil metabolisme lainnya.

Patofisiologi DMT2 sangat kompleks; Pada awalnya, terjadi kegagahan aksi insulin dalam upaya menurunkan gula darah, mengakibatkan sel β pankreas akan mensekresikan insulin lebih banyak untuk mengatasi kekurangan insulin. Dalam keadaan ini toleransi glukosa dapat masih normal, dan suatu saat akan terjadi gangguan dan menyebabkan Gangguan toleransi glukosa (IGT) dan belum terjadi diabetes. Selanjutnya, apabila keadaan resistensi insulin bertambah berat disertai beban glukosa yang terus menerus terjadi, sel β pankreas dalam jangka waktu yang tidak lama tidak mampu mensekresikan insulin untuk menurunkan kadar gula darah, disertai peningkatan glukosa hepatic dan penurunan penggunaan glukosa oleh otot dan lemak yang mempengaruhi kadar gula darah puasa dan posprandial yang sangat karakteristik pada DMT2. Akhirnya sekresi insulin oleh sel β pankreas akan menurun dan terjadi hiperglikemia yang bertambah berat dan terus menerus berlangsung.

Dalam perjalanan terjadi DMT2 sel beta pankreas pada awalnya mampu melakukan adaptasi terhadap perubahan sensitifitas terhadap insulin. Mekanisme adaptasi ini diduga melalui peningkatan proses neogenesis atau pembentukan sel sel baru, atau terjadi peningkatan kelompok sel beta menjadi hipertrofi, atau mungkin akan terjadi kehilangan sel beta melalui proses apoptosis bahkan terjadi nekrosis. Pada keadaan terakhir ini sel beta sudah tidak mampu mensekresikan insulin untuk menurunkan kadar gula darah.

Disfungsi sel β dalam sekresi insulin merupakan salah satu dari 4 gangguan metabolic pada penderita DMT2. Gangguan metabolic lain adalah obesitas, kegagalan aksi insulin dan peningkatan glukosa endogen (EGO). Meskipun demikian, kenyataannya disfungsi sel beta, kegagalan aksi insulin dan obesitas merupakan substansi gangguan metabolic utama yang terjadi pada individu sebelum terjadi DMT2 yang berpengaruh dalam perkembangan toleransi glukosa normal (NGT) sampai terjadi gangguan toleransi glukosa (IGT), pada akhirnya menjadi DMT2.

Pada penelitian cross-sectional, individu dengan IGT pada umumnya lebih sering ditemukan pada keadaan obes dan resistensi insulin dibanding pada individu NGT. Sedangkan pada IGT, EGO menggambarkan gangguan produksi glukosa dari organ hepar tidak terjadi peningkatan. Kegagalan sekresi insulin pada IGT sebagai penyebab terjadi peningkatan glukosa darah masih sering dipertanyakan. Beberapa penelitian mengemukakan bahwa terdapat respon

yang rendah pada awal sekresi yang terjadi pada beberapa menit setelah diberikan glukosa baik intravena maupun oral pada insididu IGT dibanding pada NGT. Respon awal sekresi insulin yang rendah merupakan tahapan awal perkembangan diabetes mellitus pada individu yang mempunyai factor risiko. Meskipun demikian, dapat ditemukan juga keadaan sekresi insulin yang normal bahkan meningkat pada NGT maupun IGT. Hal yang sama juga didapatkan adanya respon sekresi insulin fase akhir yang rendah atau lebih tinggi pada IGT dibanding NGT. Hal ini menjadi menarik perhatian dalam upaya menggambarkan patogenesis DMT2 dan menjelaskan terdapat individu IGT yang tidak berkembang menjadi DMT2.

Dalam beberapa tahun terakhir, penelitian yang dilakukan secara prospektif pada individu non-diabetes mempunyai karakteristik gangguan metabolic tunggal dan dalam beberapa tahun berkembang menjadi diabetes. Hal ini menggambarkan bahwa adanya metabolic yang abnormal sebagai faktor predisposisi diabetes. Dalam penelitian ini, keadaan obes dan resistensi insulin diprediksikan akan berkembang menjadi diabetes. Sedangkan EGO basal tidak menunjukkan kearah prediksi perkembangan diabetes. Respon sekresi insulin awal merupakan prediksi terjadi Diabetes walaupun tidak semuanya penelitian menemukan hal tersebut. Hal ini menggambarkan bahwa dua keadaan aksi insulin dan sekresi insulin merupakan factor predisposisi pada NGT menjadi Diabetes.

Komplikasi

Pada saat ini Diabetes mellitus tipe 2 (DMT2) telah menjadi epidemik global di seluruh dunia selain akibat meningkatnya prevalensi juga secara tidak langsung meningkatkan biaya kesehatan yang menjadi beban baik bagi penderita maupun negara. Hal ini terkait dengan peningkatan insidensi dan prevalensi komplikasi akibat diabetes adalah membutuhkan pengelolaan medis secara terus menerus serta melakukan edukasi terhadap penderita dalam upaya mencegah baik komplikasi akut maupun kronik.

Prevalensi komplikasi baik akut maupun kronik meningkat disebabkan oleh kelainan metabolik kronik DMT2 secara progresif. Kadar gula darah yang tinggi dan terus menerus dapat menyebabkan suatu keadaan gangguan pada berbagai organ tubuh.

Seperti telah dipahami bersama, bahwa hiperglikemia yang berlangsung lama dan terus menerus sangatlah jelas akan meningkatkan resiko terjadi komplikasi makroangiopati maupun mikroangiopati. Penelitian penelitian UKPDS menyimpulkan bahwa penurunan kadar A1c lebih besar pengaruhnya terhadap resiko terjadinya komplikasi. Dalam penelitian tersebut didapatkan bahwa pemberian baik metformin

maupun glibenklamid akan menurunkan insidensi komplikasi makrovaskuler dan mikrovaskuler.

UKPDS, menyatakan perbaikan komplikasi makrovaskuler akan menurunkan angka kematian terutama pada penderita obese yang diberikan metformin. Penurunan angka kesakitan dan kematian ini lebih banyak ditemukan dibandingkan pada penderita yang diberikan sulfonilurea dan insulin meskipun secara keseluruhan tidak ada perbedaan dalam hal kontrol glikemia.

Komplikasi kronis paling utama adalah Penyakit kardiovaskuler, Stroke, *Diabetic foot*, Retinopati, serta Nefropati Diabetika. Dengan demikian sebetulnya kematian pada Diabetes terjadi tidak secara langsung akibat hiperglikemianya, tetapi berhubungan dengan komplikasi yang terjadi. Apabila dibandingkan dengan orang normal, maka penderita DM 5 x lebih besar untuk timbul gangren, 17 x lebih besar untuk menderita kelainan ginjal dan 25 x lebih besar untuk terjadinya kebutaan.

Implikasi Penatakasanaan DMT2

Pada dasarnya pengobatan pada DMT2 ditujukan pada disfungsi sel beta dan resistensi insulin. Pada keadaan normal, aksi insulin tidak hanya meningkatkan ambilan dan penggunaan glukosa di perifer tetapi juga mensupresi glukosa endogen yang diproduksi oleh sel hepar. Pada keadaan adanya resistensi insulin, maka kedua keadaan tersebut terjadi kegagalan, yaitu gagalnya ambilan glukosa oleh sel otot dan gagalnya supresi glukosa endogen, selanjutnya menimbulkan hiperglikemia yang sangat khas pada DMT2. Sedangkan obat yang meningkatkan rangsangan terhadap sel β pankreas terjadi sekresi insulin berlebih (insulin secretagogue) sehingga terjadi hiperinsulinemia menyebabkan penurunan kadar glukosa darah.

Sulfonilurea salah satu obat diabetes paling lama dan sering digunakan dalam mengontrol kadar glukosa darah. Golongan obat ini dapat menurunkan A1c sebesar 1-2%. Pada umumnya sering digunakan 1 atau 2 kali perhari untuk mengontrol glukosa darah post prandial. Pada umumnya dengan penurunan kadar glukosa darah akan menurunkan risiko penyakit kadar glukosa darah, walaupun demikian terdapat penelitian yang menyatakan bahwa sulfonilurea dapat menyebabkan kejadian penyakit kardiovaskuler.

Sejak tahun 1970 diketahui SU meningkatkan kematian akibat kardiovaskuler pada penderita yang menggunakan SU. Hal ini berkaitan langsung dengan mekanisme SU dalam meningkatkan sekresi insulin. SU dalam sel β pancreas akan berikatan dengan sub unit adenosine Triphosphate (ATP)- *sensitive potassium channel* yang akan menutup. Akibat menutupnya *ATP-sensitive potassium channel* ini akan menyebabkan terjadi influks ion kalsium ke dalam sel, selanjutnya terjadi eksositosis granule insulin. Pada umumnya proses ini tidak hanya terjadi pada sel β pankreas, tetapi juga terjadi pada tempat lain yang mempunyai terikat dengan *ATP-sensitive potassium channel* yang terdapat di sel otot jantung dan sel otot polos.

Berbagai Sulfonylurea yang beredar selama ini ternyata mempunyai reseptor yang berbeda. Pada membran sel beta didapat SUR-1 sedangkan pada membran sel otot jantung dan otot skelet didapat SUR-2A dan membran sel otot polos SUR-2B. Karena golongan SU ini termasuk insulin secretagogue maka semua mempunyai SUR-1 sehingga terjadi sekresi insulin, tetapi tidak semua SU mempunyai reseptor di organ jantung, seperti Tolbutamid, Glicazide, dan glimepiride.

Dengan terjadi ikatan SU dengan reseptornya pada jaringan organ jantung dapat memberi keuntungan melalui mekanisme relaksasi sel otot polos pembuluh darah yang memperbaiki aliran pada koroner, mengurangi kerusakan jaringan miokard akibat iskemia, dan proteksi kardiomyosit dari pembentukan energi mitokondria. Phenomena miokard toleran terhadap periode iskemia (setelah terjadi iskemia yang lama dapat menyebabkan sedikit kerusakan dibanding dengan kondisi yang tidak terjadi iskemia) yang dikenal sebagai prekondisional iskemia .

Peran SU dalam kendali Glukosa Darah

Pola strategi optimalisasi dosis obat anti diabetik saat ini mengalami perubahan dan dibutuhkan untuk mencapai target kontrol glikemi yang diharapkan untuk mengurangi risiko komplikasi penderita diabetes mellitus tipe 2. Perubahan target pada kadar gula darah puasa, post prandial dan HbA1c telah disepakati dan menjadi pemeriksaan yang rutin dalam praktek sehari hari. Diterimanya target terapi baru ini sebagai upaya mencapai dosis optimal yang memberikan hasil yang maksimal. Strategi optimalisasi dosis pemberian obat anti diabetik tidak hanya berlaku pada monoterapi, juga dengan upaya terapi kombinasi. Dosis maksimum pada obat anti diabetes seringkali

terdapat keterbatasan individu yang harus menjadi pertimbangan dalam hal untung rugi bagi penderita.

Target kontrol glikemia dapat dicapai secara efektif dengan monoterapi obat anti diabetes (OAD), walaupun demikian dalam kenyataannya, kebanyakan penderita diabetes masih mempunyai kadar gula darah dengan kontrol yang buruk akibat terjadi kegagalan sekunder. UKPDS menyimpulkan bahwa 53% penderita baru DMT2 dengan terapi Sulfonilurea, setelah 6 tahun ternyata memerlukan terapi tambahan insulin dalam upaya mengontrol glikemiknya. Sedangkan pada penelitian lainnya, menyimpulkan bahwa DMT2 dengan terapi kombinasi konvensional lebih awal antara SU dengan metformin, meningkatkan tercapainya glikemik kontrol dengan baik.

Hambatan utama dalam mencapai hasil yang baik dalam pengelolaan DMT2 adalah kompleksnya patofisiologi DMT2, keterbatasan pengobatan dan kepatuhan yang buruk dari penderita. Salah satu keterbatasan ini adalah adanya patofisiologi DMT2 sangat kompleks, yaitu adanya kegagalan sekresi insulin dan resistensi insulin yang mendasar kelainan selanjutnya. Apabila kedua keadaan tersebut terjadi pada saat bersama dan timbul secara simultan menyebabkan hiperglikemia yang manifest sebagai DMT2.

Dua hal yang menarik perhatian insulin secretagogue yang berpotensi terjadi efek kardiovaskuler yang tidak diharapkan. Pertama, Secara teoritis peningkatan kadar insulin yang tinggi mempromosi proses atherosklerotik, walaupun pada penelitian *in vivo* terakhir dijelaskan bahwa secara klinis tidak berdasar alasan tersebut serta penelitian UKPDS memperlihatkan bahwa penurunan HbA1c berhubungan dengan penurunan risiko 3-4 kali kejadian infark miokard.

Hal kedua adalah perhatian terhadap kemungkinan SU mempunyai efek kardiotoxik, yang dihubungkan dengan inhibisi reseptor SU pada jantung (kardiomiosit) lebih besar atau lebih kecil, seperti juga terjadi pada pancreas. Adanya kontroversi penggunaan SU terkait dengan adanya efek farmakologi yang sama pada sel kardiomiosit, seperti adanya sifat aterogenitas insulin serta Insulin secretagogue mempunyai efek kardiovaskuler yang tidak diharapkan (*adverse effect*). Walaupun demikian tidak semua SU bisa menyebabkan gangguan yang sama pada sistem kardiovaskuler.

Sifat aterogenitas insulin

Dalam penelitian *in vitro* insulin memperlihatkan berpotensi pada pro-aterosklerotik, melalui stimulasi akumulasi kolesterol seluler dan stimulasi proliferasi sel otot polos pembuluh darah. Sedangkan pada *in vivo*, hiperinsulinemia berhubungan dengan peningkatan kolesterol VLDL, penurunan kolesterol HDL, penurunan ukuran partikel kolesterol LDL (*small dense* LDL) dan hipertensi, serta insulin dapat juga menstimulasi proliferasi sel otot arterial. Meskipun demikian, pada penelitian klinik terakhir, diduga peningkatan kadar insulin akibat sulfonilurea atau pada terapi insulin intensif menunjukkan lebih banyak penurunan dibanding peningkatan risiko kardiovaskuler penderita DM2.

Data terbaik dari penelitian UKPDS adalah dengan sample yang besar dan lama penelitian yang panjang pada penderita DM2. Dari 3867 subjek dilakukan pengambilan sample secara acak dilakukan pengobatan secara konservatif dan intensif dalam upaya mengontrol kadar gula darah selama 10 tahun. Pada kelompok intensif, menunjukkan adanya hubungan antara penurunan risiko kematian kardiovaskuler sebesar 16% dan Pada akhir penelitian menunjukkan adanya penurunan sampai HbA1c 7% pada kelompok intensif dan 7.9% pada kelompok konservatif. Perbedaan ini menunjukkan efek menguntungkan kardiovaskuler pada kelompok intensif, dan setiap HbA1c turun 1% menurunkan risiko infark miokard.

Selain itu, terlepas dari adanya kadar insulin puasa lebih tinggi dan berat badan yang berlebih pada kelompok yang diberikan SU dibanding dengan kelompok diet dan Olah raga. Individu yang diberikan SU manapun atau insulin menunjukkan risiko kardiovaskuler lebih rendah. Dapat disimpulkan bahwa SU secara farmakologi meningkatkan kadar insulin dan mempunyai risiko kardiovaskuler lebih rendah pada DM2.

Insulin secretagogue mempunyai efek kardiovaskuler yang tidak diharapkan.

Insulin secretagogue, SU akan menstimulasi sekresi insulin melalui peningkatan ratio Adenosinetriphosphate (ATP) dengan Adenosinediphosphate dan sel beta pancreas. Penutupan ATP-*sensitif potassium channel* akibat depolarisasi membran dan influks kalsium kedalam sel beta pankreas. Peningkatan kalsium intraseluler menyebabkan sekresi granul insulin.

K-ATP channel juga terdapat banyak tidak hanya di sel beta pancreas tetapi juga di cardiomyocyte dan otot polos arterial. Dengan demikian SU yang terikat pada K-ATP channel juga akan diikat di cardiomyocyte dan otot polos arterial. Di Cardiomyocyte memediasi keadaan prekondisional iskemia. Prekondisional iskemia ini menunjukkan adanya paparan cardiomyocyte akibat episode iskemia menginduksi adaptasi sel yang menyebabkan sel lebih resisten terhadap kerusakan akibat episode iskemia.

Sulfonylurea generasi baru yang tidak merusak prekondisional iskemia.

Cardiomyocyte mempunyai K-ATP *channel* mempunyai dua sisi : dalam membrane sarcolemma dan membrane mitochondria. Afinitas terhadap SU relatif berbeda pada kedua tempat tersebut. Penelitian oleh Mocanu menunjukkan ada dua kelompok SU/ Glyburid dan glimepiride, keduanya menghambat K-ATP *channel* sarcolemma, hanya glibenklamid yang menghambat K-ATP *channel* mitochondria. Hal lain disimpulkan dengan tegas bahwa K-ATP channel di mitochondria yang memediasi prekondisional iskemi. Dalam penelitian ini glibenklamid menghambat K-ATP channel mitochondria, merusak prekondisional iskemia dan meningkatkan ukuran infark. Sedangkan glimepiride tidak menyebabkan inhibisi K-ATP channel sehingga tidak menyebabkan prekondisional iskemia atau pada ukuran infark.

Keterbatasan SU sebagai terapi tunggal Obat anti diabetes.

UKPDS mendapatkan hampir seperempat penderita DM2 dengan kontrol glikemik yang baik ($A1C < 7\%$) selama menjalani pengobatan 3 tahun. Sedangkan hampir setengahnya penderita yang mendapat terapi SU selama 3 tahun akan mendapat insulin dan control glikemik baru tercapai pada tahun ke 6-9. Hal ini menggambarkan adanya konsistensi kerusakan pada sel beta pancreas yang mendapatkan terapi tunggal OAD, artinya dengan perencanaan makan, aktifitas fisik dan pemberian OAD tunggal akan terjadi kegagalan sekunder, sehingga menyebabkan kontrol glikemik yang makin memburuk.

Rujukan Pustaka

1. DeFronzo RA, Bonadonna RC, Ferrannini E. Pathogenesis of NIDDM. A balanced overview. *Diabetes Care*;15:318-68, 1992.
2. U.K. Prospective Diabetes Study Group: UK Prospective Diabetes Study 16. Overview of six years' therapy of type 2 diabetes: a progressive disease. *Diabetes* 44:1249–1258, 1995
3. Robert LE, Derek My. Sulfonylurea KATP Blockade in Type II Diabetes and Preconditioning in Cardiovascular Disease. *Circulation*;94:2297-2301; 1996
4. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group: Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 352:837–853, 1998.
5. Stratton MI Adler AI, Neil AW, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ*;321:405-12. 2000
6. Ostenson CG. The pathophysiology of type 2 diabetes mellitus: an overview. *Acta Physiol Scand* 171:241-7, 2001
7. Michael TC, Kevin D, O'Brien., Cardiovascular Safety of Oral Antidiabetic Agents: The Insulin Secretagogues. *Clinical Diabetes* 20:81-84, 2002.
8. Wright A, Burden ACF, Paisey RB, Cull CA, Holman RR: Sulfonylurea inadequacy: efficacy of addition of insulin over 6 years in patients with type 2 diabetes in the UK Prospective Diabetes Study (UKPDS 57). *Diabetes Care* 25:330–336, 2002.
9. Meier JJ, Gallwitz b, Schmidt We, Mügge 2, Nauck MA. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? *Heart*. 90:9-12;2004
10. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H: Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 27:1047–1053, 2004
11. Hogan P, Dall T, Nikolov P, the American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. in 2002. *Diabetes Care* 26:917–932, 2003.
12. David S.H. Bell., Do sulfonylurea drugs increase the risk of cardiac events? *CMAJ*, 174 : 2006
13. Scot H. et al., Dose–response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study. *CMAJ*, 174 : 2006
14. ADA, Standards of Medical Care in Diabetes—2007. *Diabetes Care* 30:S4-S41, 2007.

15. Muniyappa R., Montagnani M, Koh KK., Quon MJ. Cardiovascular Actions of Insulin. *Endocrine Reviews* 28 (5): 463-491; 2007