

Léčba inzulinem a kardiovaskulární komplikace

Insulin therapy and cardiovascular complications

Milan Kvapil

Interní klinika 2. LF UK a FN v Motole, Praha

✉ **prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc.** | milan.kvapil@fnmotol.cz | www.fnmotol.cz

Klíčové slová

ateroskleróza
cévní mozková příhoda
diabetes mellitus
inzulin
inzulinová analoga
ischemická choroba srdeční
mortalita

Key words

atherosclerosis
diabetes mellitus
ischemic heart disease
insulin
insulin analogues
mortality
stroke

Doručené do redakcie/

Received 28. 4. 2017

Prijaté po recenzii/

Accepted 9. 5. 2017

Abstrakt

Inzulin má proaterogenní účinek, endogenní hyperinzulinemie je spjata s vyšším kardiovaskulárním rizikem. Léčba exogenním inzulinem může zvyšovat kardiovaskulární riziko prostřednictvím zvýšeného rizika hypoglykemie. To lze účinně eliminovat použitím nových inzulinových analogů. Podle studie ORIGIN ale samotná terapie exogenním inzulinovým analogem kardiovaskulární riziko nezvyšuje. U nemocných s diabetes mellitus 2. typu je však inzulin jako ultimum refugium signálem primárně zvýšeného kardiovaskulárního rizika. Je tedy účelné snažit se všemi prostředky o zpomalení progresu diabetes mellitus 2. typu, k čemuž paradoxně může napomoci i včasná a bezpečná inzulinová terapie.

Abstract

Insulin has a proatherogenic effect, endogenous hyperinsulinemia is associated with a higher cardiovascular risk. The treatment by exogenous insulin may increase cardiovascular risk due to a higher risk of hypoglycemia. This can be efficiently eliminated by using new insulin analogues. According to the ORIGIN study, the therapy by exogenous insulin analogue does not in itself increase cardiovascular risk. However insulin as ultimum refugium for patients with type 2 diabetes mellitus is a signal of the primarily increased CV risk. Therefore it is important to make every effort to slow the progression of type 2 diabetes mellitus by all means, which can be, paradoxically, also supported by a timely and safe insulin therapy.

Úvod

Hyperglykemie poškozuje cévy, a to jak mikrocirkulaci, tak arteriální systém. Hyperglykemie však není jediným rizikovým faktorem kardiovaskulárních komplikací. Zejména u pacientů s diabetem 2. typu (DM2T) je obvykle přítomna tzv. diabetická dyslipidemie (důsledek inzulinové rezistence) a hypertenze. Současný negativní vliv hyperglykemie, hypertenze a hyperlipidemie na cévní systém se navzájem potencuje. Výsledkem je zvýšené kardiovaskulární (KV) riziko u pacientů s diabetes mellitus 1. i 2. typu (DM1T/DM2T) [1,2]. Vliv zlepšení kompenzace diabetu na snížení KV-rizika u DM1T i DM2T prokázaly intervenční studie [3,4]. Ještě přesvědčivěji bylo prokázáno snížení specifických mikrovaskulárních komplikací intenzivní terapií diabetu, tedy zlepšením kompenzace u pacientů s DM1T a DM2T [5,6]. KV-riziko u pacientů s DM2T vedle intenzivní antidiabetické a antihypertenzivní léčby však prokazatelně zlepšuje zejména léčba statiny [7], tedy přímá intervence a snížení LDL-cholesterolu.

Místo terapie inzulinem v léčbě diabetu

Inzulin je přirozený lidský hormon, který je produkován v B-buňkách Langerhansových ostrůvků v pankreatu. Je to polypeptid, jehož základem jsou dva řetězce aminokyselin spojené disulfidovými můstky.

Terapie exogenním inzulinem je nezbytností u všech osob, které mají absolutní deficienci inzulinu. Protože je inzulin aplikován subkutánně, je jeho farmakodynamika odlišná od endogenní produkce, stejně jako se liší koncentrace v jednotlivých partiích cévního řečiště od fyziologického stavu (u zdravých je secernován do v. portae).

První léčivé přípravky s inzulinem obsahovaly animální inzulin, jehož zdrojem byly slinivky hospodářských zvířat. Tyto přípravky neměly uspokojivé vlastnosti z hlediska čistoty a farmakodynamického profilu. Pomocí biotechnologie se zdařila průmyslová výroba humánního inzulinu (molekuly shodné se strukturou lidského inzulinu), který splňoval nároky na čistotu, avšak nespĺňoval požadavky na farmakodynamiku (rychlost nástu-

pu účinku, minimální intraindividuální variabilitu, délku účinku). Proto byla postupně vyvinuta analoga lidského inzulínu, která se obvykle liší v několika aminokyselinach od inzulínu lidského (HM).

Cílem vývoje, který stále trvá, bylo dosažení rychlejšího nástupu účinku u krátkodobě účinných analog, u dlouhodobě účinných analog pak prodloužení účinku na celých 24 hodin společně s bezvrcholovým průběhem a sníženou intraindividuální variabilitou, případně účinku přesahujícího 24 hodin. Po zavedení analog inzulínu do praxe byla záhy připravena premixovaná analoga – fixní kombinace krátkodobě a střednědobě účinného inzulínu v jedné aplikační formě.

Inzulín zaujímá mezi antidiabetiky výjimečné místo. U pacientů s DM1T je nenahraditelný (životně důležitý). U pacientů s DM2T je nezbytnou součástí terapie v pokročilých fázích vývoje nemoci, v nichž se snižuje sekrece endogenního inzulínu dokonce pod úroveň zdravé osoby. Nemá v podstatě horní hranici pro účinnou dávku. Stejně umožňuje v různých režimech specifické ovlivnění pouze postprandiální glykémie (krátkodobě účinná analoga), ovlivnění bazální produkce inzulínu v játrech a specifickou intervencí glykémie nalačno (dlouhodobě účinná analoga), různé kombinace režimů pružně nastavené podle individuální specifiky životního režimu pacienta. Umožňuje také plné a aktivní zapojení edukovaného pacienta do léčby s flexibilní úpravou dávky pacientem samotným podle aktuální situace. Krátkodobá intenzivní terapie inzulínem po diagnóze DM2T zlepšuje funkce B-buněk a zpomaluje progresi onemocnění [8,9]. Na straně druhé je však inzulín z hlediska rizika vzniku hypoglykémie nejrizikovějším antidiabetikem.

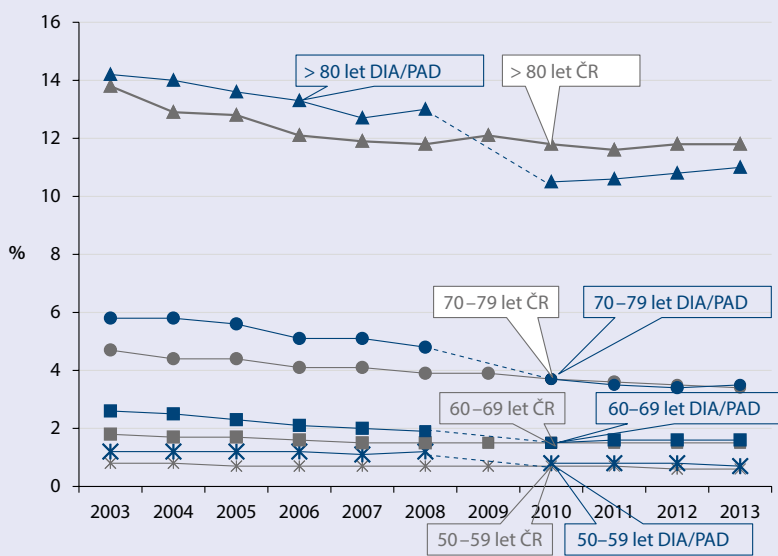
Léčba inzulinem a mortalita

V ČR jsou pacienti s diabetes mellitus (DM) sledováni a léčeni převážně u specialistů (přibližně 80 % v odborné diabetologické ambulanci), menší část je léčena praktickými lékaři (do 20 %) [10].

Jediným relevantním veřejným zdrojem, který zobrazuje informace o terapii DM, je v České republice statistika Ústavu zdravotnických informací (ÚZIS) [10]. Každoročně jsou zveřejňována hrubá data, která popisují péči o pacienty s diabetem, počet nově zachycených onemocnění a počet zemřelých. Z publikovaných dat však nelze zjistit, jaké jsou diference v mortalitě pro jednotlivé skupiny diabetiků ve vztahu k terapii.

Od publikace výsledků Framinghamské studie [11] a práce Haffnera et al [12] je běžně uváděno, že mortalita pacientů s DM2T je násobně vyšší v porovnání s nediabetickou populací, excesivní úmrtnost je vztahována především ke zvýšenému kardiovaskulárnímu riziku. Zejména v posledních 15 letech však došlo k zásadním změnám v možnostech ovlivnění kardiovaskulárního rizika (zavedení statinů, bezpečná terapie hypertenze s využitím potenciálu léků ovlivňujících angiotenzin reninový systém, postupy invazivní kardiologie). Bylo prokázáno, že pro pacienty bez závažných komplikací je možné stanovit cíle terapie na úrovni nediabetické populace [13]. Postupná implementace terapie DM prokazatelně snižující kardiovaskulární rizika by tedy měla redukovat mortalitu u pacientů s DM. V České republice (ČR) nebyl vývoj mortality této skupiny pacientů, vyjma jedné publikace [14], recentně zhodnocen. Taktéž pouze výjimečně je ve světovém písemnictví hodnocena mortalita u pacientů léčených pouze perorálními antidia-

Graf 1. Mortalita podle věkových skupin u osob léčených PAD: Na ose y mortalita vyjádřená v procentech z celkové populace v daném roce, na ose x letopočet. Upraveno podle [15]



DIA/PAD – pacienti s diabetem léčení perorálními antidiabetiky ČR – celá populace České republiky

betiky. Pro ČR byla publikována recentní data dopodud právě pro tuto skupinu [15]. V retrospektivní epidemiologické analýze databáze VZP byly identifikovány všechny osoby, které měly v letech 2002–2008 a 2009–2013 záznam o diagnóze DM (E10–E16 podle MKN 10), nebo měly předepsanou jakoukoliv antidiabetickou terapii (ATC skupina A10). Vlastní analýza byla provedena pouze v souboru pacientů, kteří byli léčeni perorálními antidiabetiky (PAD; v daném roce nebo v roce předcházejícím měli záznam o léčbě alespoň jedním preparátem ze skupiny A10B a současně neměli v obou letech záznam o léčbě preparáty ze skupiny A10A). Zvoleným kritériím odpovídalo v roce 2013 celkem 237 665 osob a v roce 2013 celkem 315 418 osob. Podle uvedené práce se mortalita snížila napříč všemi věkovými skupinami (rok 2003–2013): věk 50–59 let 1,2–0,7 %; věk 60–69 let 2,6–1,6 %; věk 70–79 let 5,8–3,5 %. V roce 2013 se mortalita blížila obecné populaci, v níž byla pro tytéž věkové skupiny 0,6 %, 1,5 % a 3,4 %. Mortalita se snížila v relativním vyjádření proti roku 2003 ve věkové skupině 50–59 let o 42 % (ČR o 25 %), ve věkové skupině 60–69 let o 39 % (ČR o 17 %) a ve věkové skupině 70–79 let o 40 % (ČR o 28 %). Pokles mortality u diabetiků léčených PAD byl v absolutním i relativním vyjádření větší mezi roky 2003–2013 než v obecné populaci ČR (graf 1).

Podrobnější analýza byla provedena i pro populaci pacientů léčených inzulinem a publikována na Diabetologickém kongresu České diabetologické společnosti v Luhačovicích v roce 2017. Z analýzy jasně vyplývá, že

nemocní léčení inzulinem mají vyšší mortalitu v porovnání s nediabetickou populací násobně, stejně jako výrazně vyšší mortalitu v porovnání s pacienty léčenými pouze perorálními antidiabetiky. Současně je zřejmé, že mortalita pacientů léčených inzulinem se progresivně s jejich věkem zvyšuje (graf 2).

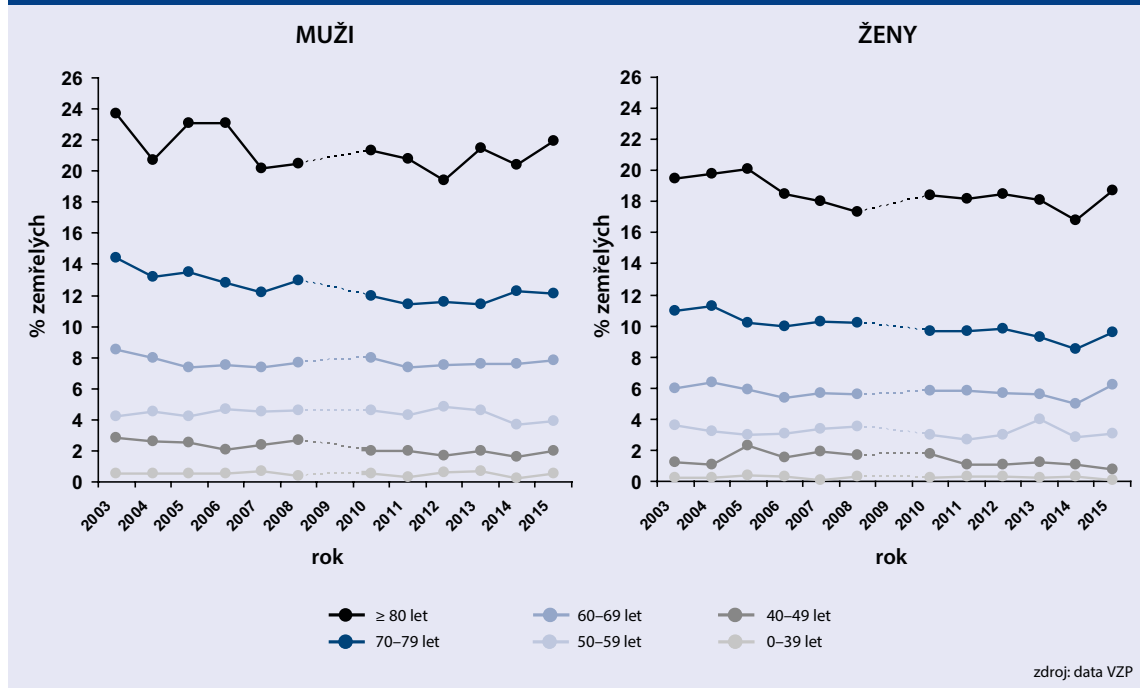
Otázkou zůstává, zdali za zvýšenou mortalitu nemocných léčených inzulinem může inzulin sám o sobě, anebo zdali je to tak, že zejména ve vyšších věkových skupinách jsou léčení pouze inzulinem buď nemocní s DM1T a s dlouhodobým průběhem diabetu (tedy vysoce riziková), anebo nemocní s DM2T, po dlouhém trvání nemoci 20 a více let, kteří jsou také zatíženi vysokým rizikem úmrtí. Analýza dostupných dat svědčí spíše pro druhé vysvětlení, neboť se zvyšuje průměrný věk nemocných, kteří jsou léčení inzulinem, jinými slovy, pacienti s diabetem se dožívají delšího věku.

V kontextu těchto nálezů je velmi důležité zjištění publikované ÚZIS [16], podle kterého je podle Listu o prohlídce zemřelého nejčastější příčinou úmrtí ve věkové skupině 40 až 70 let v ČR malignita, v pořadí četnosti jsou pak kardiovaskulární příčiny druhé (graf 3).

Inzulinová analoga

Pro krátkodobě účinná analoga jsou k dispozici data z klinických studií, která prokazují snížení rizika hypoglykemie [17,18]. Ačkoliv komplexní metaanalýzy neposkytují přesvědčivá data pro inkonzistentost provedených studií [19], převládá obecný názor, že krátkodobě účinná analoga v porovnání s lidským krátkodobě účinným

Graf 2. Vývoj celkové mortality pacientů se zaznamenanou antidiabetickou terapií v letech 2003–2015 dle pohlaví: léčba v daném a předchozím roce pouze inzulinem



ným inzulinem riziko hypoglykemie snižují. Vysvětlení výsledků metaanalýz tkví zřejmě v tom, že studie byly prováděny v různou dobu a s různými kombinacemi inzulínů, stejně jako v tom, že se kvalita selfmonitoringu v čase měnila.

Oproti tomu data z randomizovaných studií s dlouhodobě účinnými analogy, která mají prokazatelně nižší variabilitu účinku [20] a fyziologičtější farmakodynamiku, jsou konzistentní. Za všechny citujme observační publikaci z ČR, ve které inzulín glargin v porovnání s inzulímem NPH prokázal přesvědčivě nižší riziko hypoglykemií [21].

Kardiovaskulární riziko při léčbě inzulínovými analogy bylo hodnoceno v retrospektivní studii, která prokázala významně nižší riziko akutního infarktu myokardu při léčbě inzulímem glargin v porovnání s inzulímem NPH [22], a to v některých věkových skupinách až 2násobně.

Terapie inzulínovými analogy, kromě zvýšené bezpečnosti, kladně ovlivňuje také rizikové faktory aterosklerózy. Inzulín glargin zlepšil endoteliální dysfunkci [23]. Terapie inzulímem může mít v konečném důsledku i protizánětlivý účinek [24], což by znamenalo, že léčba inzulímem může snížit i kardiovaskulární riziko. Současně platí, jak bylo uvedeno, že endogenní hyperinzulinemie může naopak kardiovaskulární riziko zvyšovat.

Při důkazní nouzi bylo celkem logické očekávat, že základní rozřešení může přinést pouze velká dobře postavená klinická studie, která v primárním endpointu zhodnotí potenciální přínos léčby inzulímem u pacientů s DM2T. Hodnotit kardiovaskulární riziko inzulínu u pacientů s DM1T je irrelevantní, jelikož bez této léčby žít pacienti nemohou. Můžeme tak hodnotit pouze režimy inzulínové terapie. Data prokázala dlouhodobý přínos intenzifikované terapie inzulímem pro snížení

kardiovaskulární morbidit [25], dokonce snížení mortality ve studii DCCT/EDIC [26].

Studie ORIGIN

Základní klinickou studií, jejíž výsledky umožňují zhodnotit kardiovaskulární rizika léčby inzulímem, je studie ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention) [27]. Její výsledky byly i široce diskutovány i v našem písemnictví [28]. Cílem studie bylo ověření hypotézy, že normalizace glykemie nalačno u osob s diabetem nebo prediabetem inzulímem glargin povede k poklesu KV-komplikací.

Do studie bylo zařazeno 12 537 osob s velmi vysokým KV-rizikem a vyšší glykemií nalačno, porušenou glukózovou tolerancí nebo s krátce zjištěným DM2T. Pacienti byli randomizováni k léčbě inzulínovým analogem glargin s titrací dávky dle lačné glykemie na hodnotu < 5,3 mmol/l nebo k standardní léčbě PAD. Hlavním hodnoceným parametrem byl nefatální infarkt myokardu, nefatální cévní mozková příhoda, smrt z kardiovaskulární příčiny a uvedené příhody a revaskularizace, nebo hospitalizace pro srdeční selhání. Dále byly hodnoceny mikrovaskulární komplikace, riziko rozvoje diabetu u osob s prediabetem a riziko vzniku nádorů. Průměrná doba sledování pacientů ve studii byla 6,2 roku.

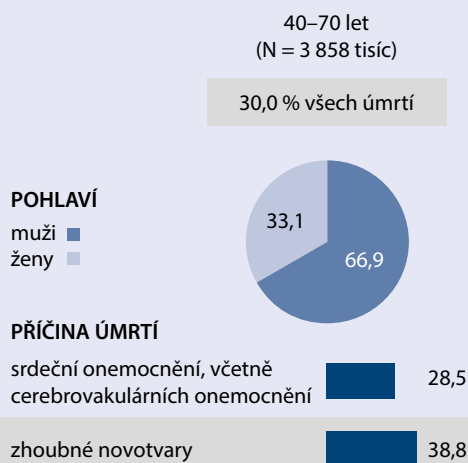
Incidence KV-příhod byla 2,94 vs 2,85/100 osob-let u skupiny léčené inzulímem glargin v porovnání se skupinou léčenou PAD. Výsledek se statisticky významně mezi skupinami nelišil. Četnost hypoglykemií byla vyšší ve skupině léčené inzulímem glargin (1 vs 0,31/100 osob-let), celkově však byla velmi nízká. Medián hmotnosti vzrostl u skupiny léčené inzulímem glargin o 1,6 kg a klesl u osob léčených standardně o 0,5 kg.

Ve studii ORIGIN nevedla normalizace glykemie nalačno pomocí inzulínu glargin po dobu 6 let k poklesu kardiovaskulární morbidit a mortality ve srovnání se standardní léčbou. Při léčbě inzulímem glargin byl zaznamenán mírně vyšší výskyt hypoglykemií. Závěr studie byl tedy pozitivní: léčba inzulímem glargin nevyšila KV-riziko v porovnání s běžnou léčbou PAD! Tento nálezy vyplývá ze studie ORIGIN jednoznačně: je klíčovým výsledkem celé studie. Je potvrzením místa inzulínu glargin v armamentariu diabetologie pro terapii DM2T, je také důležitý v kontextu diskuse o KV-riziku terapie inzulímem.

Pro inzulín glargin bylo před studií ORIGIN k dispozici několik důkazů, které na úrovni experimentální opravňovaly postulování předpokladu, že by mohl pozitivně ovlivnit riziko kardiovaskulárních příhod; stejně tak existovalo několik důkazů, že zlepšení glykemie nalačno by mohlo mít na toto riziko příznivý efekt. Studie sama o sobě nebyla určena k testování vlivu zlepšené kompenzace hodnocené glykovaným hemoglobinem na snížení kardiovaskulárního rizika, ale základní hypotézou bylo, že normalizace glykemie nalačno bazálním inzulímem glargin kardiovaskulární riziko sníží.

Při rozboru incidence jednotlivých cévních komplikací diabetu nebyl nalezen rozdíl v incidenci komplikací mikrovaskulárních i makrovaskulárních. Pouze incidence nově vzniklého syndromu anginy pectoris byla

Graf 3. Nejčastější příčiny úmrtí u osob ve věku 40–70 let podle Listu o prohlídce zeměleho.
Upraveno podle [16]



u pacientů léčených inzulinem glargin statisticky významně nižší o 28 %. Jestli se jedná o artefakt či významný nález s dalšími souvislostmi, je nejisté. Teoreticky by bylo možno spekulovat o ochranném vlivu inzulinu. Ti, u nichž byla již přítomna pokročilá ateroskleróza věnčitých tepen, nemohli mít z terapie inzulinem glargin žádný prospěch. Celková incidence kardiovaskulárních komplikací byla proto na konci studie (ale i v průběhu celé studie) shodná v obou větvích. Osoby, u nichž akceleroval aterosklerotický proces až po manifestaci diabetu, mohly mít prospěch z terapie inzulinem glargin, proto bylo zaznamenáno menší riziko vzniku anginy pectoris. Je to pouhá spekulace, ale vychází ze znalosti výsledků dlouhodobého sledování osob ve studiích DCCT/EDIC a UKPDS, které prokázalo, že zlepšení kompenzace se projevuje snížením kardiovaskulárního rizika až s odstupem mnoha let (fenomén dědictví), jakož i výsledků studie VADT, ve které se ukázalo, že největší prospěch z důsledné léčby hyperglykemie mají pacienti s ještě intaktními věnčitými tepnami. Napomoci rozhodnout, jak významný je nález ve studii ORIGIN, by mohla analýza incidence syndromu anginy pectoris u pacientů s diabetem v porovnání s pacienty s prediabetem.

Důkaz nezvýšení mortality a nezvýšení kardiovaskulárního rizika je dle mého názoru výborným výsledkem: potvrzuje bezpečnost inzulinu glargin v případě, že je indikován jako časná terapie u pacientů s DM2T.

V obecné rovině platí, že terapie inzulinem je zatížena zvýšeným rizikem hypoglykemických příhod. Hypoglykemie, krom jiného, snižují podstatně adheřenci nemocných k léčbě, což rezultuje v reálné omezení dosažení těsné kompenzace. Snížení incidence hypoglykemických příhod je dosahováno celou řadou opatření. Incidence hypoglykemií ve studii ORIGIN byla u nemocných léčených inzulinem glargin mírně vyšší než v kontrolní skupině. Nicméně, z hlediska absolutního vyjádření je toto riziko prakticky shodné s výsledkem studie ADVANCE. V této studii byl v intenzivně léčené skupině použit jako základní terapie gliklazid. V porovnání s intenzivní terapií v ostatních velkých studiích byla ve studii ORIGIN incidence hypoglykemií při terapii inzulinem glargin podstatně nižší.

Současný stav

Studie ORIGIN prokázala kardiovaskulární bezpečnost léčby inzulinem glargin u pacientů s prediabetem a DM2T. Novější data z prospektivních studií nejsou k dispozici. Lze proto pouze spekulovat, že novější dlouhodobě účinná inzulinová analoga mohou v praxi zlepšit bezpečnostní profil terapie inzulinem. Pro inzulin degludek a inzulin glargin v koncentraci 300 IU platí, že vykazují ještě další snížení variability účinku a snížení rizika hypoglykemie [29,30], což by se mohlo odrazit i v jejich kardiovaskulární bezpečnosti.

Závěr

Terapie inzulinem u pacientů s DM2T sama o sobě zřejmě kardiovaskulární riziko, a tedy ani manifestaci

typických kardiovaskulárních komplikací, nezvyšuje. Zatěžuje pacienty pouze zvýšeným rizikem hypoglykemie, která může být precipitací cévní katastrofy. Toto riziko však může být dobře a účinně eliminováno použitím nových, dlouhodobě účinných analog inzulinu. Inzulin jako ultimum refugium je však u nemocných s DM2T signálem primárně zvýšeného kardiovaskulárního rizika. Je tedy účelné snažit se všemi prostředky o zpomalení progresu DM2T, k čemuž paradoxně může napomoci i včasná a bezpečná inzulinová terapie.

Literatura

1. Lind M, Svensson AM, Kosiborod M et al. Glycemic Control and Excess Mortality in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(21): 1972–1982. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1408214>>.
2. Guzder RN, Gatling W, Mullee MA et al. Early mortality from the time of diagnosis of Type 2 diabetes: a 5-year prospective cohort study with a local age- and sex-matched comparison cohort. *Diabet Med* 2007; 24(10): 1164–1167.
3. Nathan DM. [DCCT/EDIC Research Group]. The diabetes control and complications trial/epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care* 2014; 37(1): 9–16. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-2112>>.
4. Gerstein HC, Miller ME, Genuth S et al. [ACCORD Study Group]. Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. *N Engl J Med* 2011; 364(9): 818–828. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1006524>>.
5. [Diabetes Control and Complications Trial Research Group]. Progression of retinopathy with intensive versus conventional treatment in the Diabetes Control and Complications Trial. *Ophthalmology* 1995; 102(4): 647–661.
6. [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group]. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352(9131): 837–853. Erratum in *Lancet* 1999; 354(9178): 602.
7. Collins R, Armitage J, Parish S et al. [Heart Protection Study Collaborative Group]. MRC/BHF Heart Protection Study of cholesterol-lowering with simvastatin in 5963 people with diabetes: a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9374): 2005–2016.
8. Weng J, Li Y, Xu W et al. Effect of intensive insulin therapy on beta cell function and glycaemic control in patients with newly diagnosed type 2 diabetes: a multicentre randomised parallel-group trial. *Lancet* 2008; 371(9626): 1753–1760. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60762-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60762-X)>.
9. Retnakaran R, Zinman B. Short term intensified insulin treatment in type 2 diabetes: long term effects on beta cell function. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(Suppl 3):161–166. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2012.01658.x>>.
10. ÚZIS ČR. Diabetologie, péče o diabetiky. Dostupné z WWW: <<http://www.uzis.cz/category/tematicke-rady/zdravotnicka-statistika/diabetologie-pece-diabetiky>> [26. 9. 2015].
11. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229–234.
12. Yudkin JS, Chaturvedi N. Developing risk stratification charts for diabetic and nondiabetic subjects. *Diabet Med* 1999;16(3): 219–227. Erratum in *Diabet Med* 1999; 16(11): 972–973.
13. [Česká diabetologická společnost (ČDS)]. Doporučený postup péče o diabetes mellitus 2. typu. Dostupné z WWW: <http://www.diab.cz/dokumenty/dm2_12.pdf>. [26. 9. 2015].
14. Kvapil M, Pavlík T, Titman O et al. Kvalita péče pacienty s diabetes mellitus v České republice: Analýza pro rok 2011. In: Kvapil M (ed). *Diabetologie 2011*. Triton: Praha 2011: 261 – 273. ISBN 978–80–7387–461–2.
15. Brož J, Honěk P, Dušek L et al. The mortality of patients with diabetes mellitus using oral antidiabetic drugs in the Czech Republic

decreased over the decade of 2003–2013 and came closer to the population average. *Vnitr Lek* 2015; 61(11 Suppl 3): 3514–3520.

16. Zdravotnictví ČR: Stručný přehled mortalitních dat ČR z listu o prohlídce zemřelého 2004–2015 NZIS REPORT č. R/2 (09/2016). Dostupné z WWW: <http://www.uzis.cz/publikace/zdravotnictvi-cr-strucny-prehled-mortalitnich-dat-cr-listu-prohlidce-zemreleho-2004-2015>

17. Holleman F, Schmitt H, Rottiers R et al. Reduced frequency of severe hypoglycemia and coma in well-controlled IDDM patients treated with insulin lispro. The Benelux-UK Insulin Lispro Study Group. *Diabetes Care* 1997; 20(12): 1827–1832.

18. Heller S, Bode B, Kozlovski P et al. Meta-analysis of insulin aspart versus regular human insulin used in a basal-bolus regimen for the treatment of diabetes mellitus. *J Diabetes* 2013; 5(4): 482–491. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/1753-0407.12060>.

19. Fullerton B, Siebenhofer A, Jeitler K et al. Short-acting insulin analogues versus regular human insulin for adults with type 1 diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (6): CD012161. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012161>.

20. Janíčková Žďárská D, Kvapil M, Rušavý Z et al. Comparison of glucose variability assessed by a continuous glucose-monitoring system in patients with type 2 diabetes mellitus switched from NPH insulin to insulin glargine: the COBIN2 study. *Wien Klin Wochenschr* 2014; 126(7–8): 228–237. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1007/s00508-014-0508-6>.

21. Janíčková Žďárská D, Brož J, Křivská B et al. Basal insulin margine using a basal-bolus regimen in a common clinical practice: observational, non-interventional, multicenter, national project LINDA (Lantus in daily practice – safety and efficacy in basal bolus regimen). *Vnitr Lek* 2014; 60(9): 712–719.

22. Rhoads GG, Kosiborod M, Nesto RW et al. Comparison of incidence of acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus following initiation of neutral protamine Hagedorn insulin versus insulin glargine. *Am J Cardiol* 2009; 104(7): 910–916. Dostupné z DOI:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.05.030>. Erratum in *Am J Cardiol* 2010; 106(4):603.

23. Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. 3.5 years of insulin therapy with insulin glargine improves in vivo endothelial function in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24(2): 325–330.

24. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H et al. Proinflammatory effects of glucose and anti-inflammatory effect of insulin: relevance to cardiovascular disease. *Am J Cardiol* 2007; 99(4A): 15B–26B.

25. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY et al. [Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group]. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2005; 353(25): 2643–2653.

26. Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B et al. [Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group]. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA* 2015 ;313(1): 45–53. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2014.16107>.

27. Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR et al. [ORIGIN trial investigators]. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. *N Engl J Med* 2012; 367(4): 319–328. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1203858>.

28. Rušavý Z, Lacigová S, Kvapil M. What has the largest study in the history of diabetology brought us? *Vnitr Lek* 2013; 59(3): 160–164.

29. Heller S, Mathieu C, Kapur R et al. A meta-analysis of rate ratios for nocturnal confirmed hypoglycaemia with insulin degludec vs. insulin glargine using different definitions for hypoglycaemia. *Diabet Med* 2016; 33(4): 478–487. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dme.13002>.

30. Ritzel R, Roussel R, Bolli GB et al. Patient-level meta-analysis of the EDITION 1, 2 and 3 studies: glycaemic control and hypoglycaemia with new insulin glargine 300 U/ml versus glargine 100 U/ml in people with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(9): 859–867. Dostupné z DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/dom.12485>.