

# Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre diabetes mellitus

## 2. typu (v súlade s SPC, aktuálnym znením indikačných obmedzení a odporúčaní ADA/EASD)

Emil Martinka<sup>1</sup>, Vladimír Uličiansky<sup>2</sup>, Marián Mokáč<sup>3</sup>, Ivan Tkáč<sup>4</sup>, Peter Galajda<sup>3</sup>, Zbynek Schroner<sup>5</sup>, v spolupráci členov výboru Slovenskej diabetologickej spoločnosti

<sup>1</sup> Národný endokrinologický a diabetologický ústav n. o. v Ľubochni

<sup>2</sup> Via medica, s.r.o., Košice

<sup>3</sup> I. interná klinika Jesseniovej LF UK a UNM, Martin

<sup>4</sup> IV. interna klinika UN L. Pasteura Košice a LF UPJŠ v Košiciach

<sup>5</sup> SchronerMED, s. r. o., interná a diabetologická ambulancia, Košice



SLOVENSKÁ DIABETOLOGICKÁ SPOLOČNOSŤ  
SLOVAKIAN DIABETES SOCIETY

### Abstrakt

Diabetes mellitus 2. typu je heterogénne ochorenie s účasťou viacerých patofyziologických mechanizmov. Jeho úspešná liečba vyžaduje individualizovaný prístup a obvykle kombinovanú terapiu s využitím účinku na viacerých úrovniach. Súčasné možnosti umožňujú v neporovnateľne väčšej miere využívať takéto postupy. Efekt jednotlivých skupín orálnych antidiabetík na zníženie glykémie a HbA<sub>1c</sub> je porovnateľný. Rozdiely sú však v podiele pacientov, ktorí dosiahli požadované kritériá, v prírastku na hmotnosti, vo výskyte hypoglykémii, ako aj vo vplyve na kardiovaskulárnu, renálnu či onkologickú morbiditu a mortalitu, a v závažnosti špecifických nežiadúcich účinkov, potenciálnych rizikách a v kontraindikáciách. Predkladaný text zoznamuje čitateľov s Konsenzuálnym terapeutickým algoritmom pre liečbu diabetes mellitus 2. typu v súlade s SPC, aktuálnym znením indikačných obmedzení a odporúčaní ADA/EASD formulovaným výborom Slovenskej diabetologickej spoločnosti.

**Kľúčové slová:** agonisty GLP-1-receptorov – biguanidy– gliflozíny – gliptíny – glitazóny – inzulín – sulfonylurea

## Consensual therapeutic algorithm for type 2 diabetes mellitus (in accordance with SPC, ADA/EASD indicative limitations and recommendations )

### Abstract

Type 2 diabetes mellitus is a heterogeneous medical condition involving multiple pathophysiological mechanisms. Its successful treatment requires an individualized approach and frequently combined therapy with utilizing its effect on multiple levels. Current possibilities enable the employment of such procedures to an incomparably greater extent than before. The effects of different classes of oral antidiabetic drugs on the reduction of glycaemia and HbA<sub>1c</sub> is mutually comparable. However differences are observed in the proportions of patients who met the required criteria, regarding the increase in weight, incidence of hypoglycemia as well as the effect on cardiovascular, renal or oncologic morbidity and mortality, and severity of specific adverse effects, potential risks and contraindications. The presented text provides the reader with the information about the Consensual therapeutic algorithm for the treatment of type 2 diabetes mellitus in compliance with SPC, the ADA/EASD amended indicative limitations and recommendations, formulated by the Committee of the Slovak Diabetes Society.

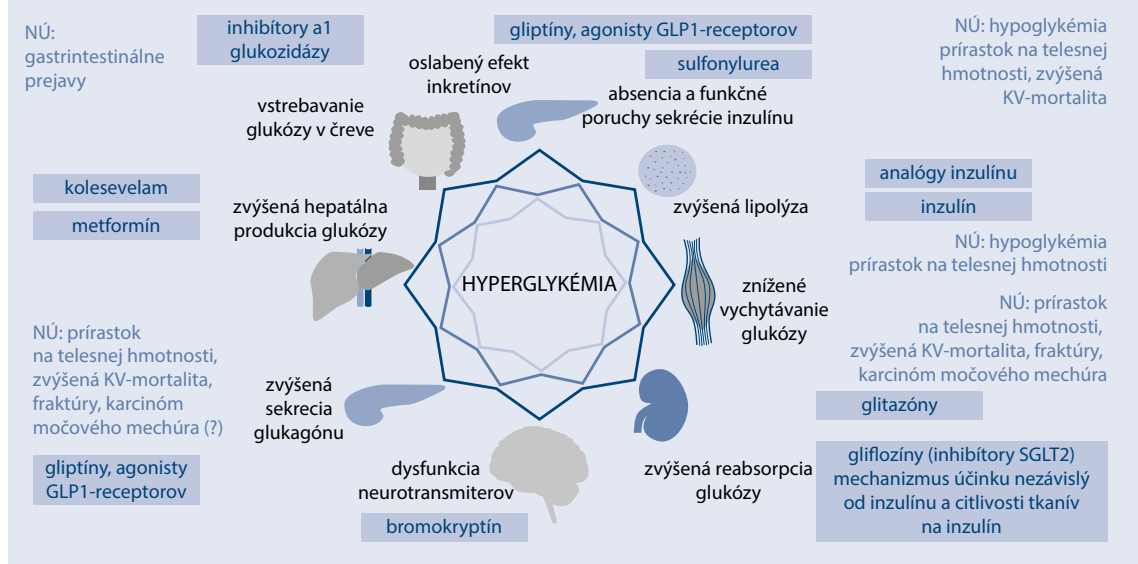
**Key words:** agonisty GLP-1 receptor agonists – biguanides – gliflozins – gliptins – glitazones – insulin – sulfonylurea

### Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je heterogénne ochorenie s účasťou viacerých patofyziologických mechanizmov. Rovnako jeho úspešná liečba vyžaduje individualizovaný prístup a obvykle kombinovanú liečbu s využitím účinku na viacerých úrovniach. Súčasné možnosti nám takéto prístup umožňujú v neporovnateľne väčšej miere než tomu bolo pred 15–20 rokmi (schéma 1).

lizovaný prístup a obvykle kombinovanú liečbu s využitím účinku na viacerých úrovniach. Súčasné možnosti nám takéto prístup umožňujú v neporovnateľne väčšej miere než tomu bolo pred 15–20 rokmi (schéma 1).

## Schéma 1 | Jednotlivé úrovne v prístupe k liečbe diabetes mellitus 2. typu (aktuálny stav)



NÚ – nežiaduce účinky

Efekt jednotlivých skupín orálnych antidiabetík (OAD) na zníženie glykémie a HbA<sub>1c</sub> je porovnateľný. Rozdiely sú však v podiele pacientov, ktorí dosiahli požadované kritériá, v prírastku na hmotnosti, vo výskyte hypoglykémii, ako aj vo vplyve na kardiovaskulárnu (KV), renálnu či onkologickú morbiditu a mortalitu, a v závažnosti špecifických nežiadúcich účinkov, potenciálnych rizikách a v kontraindikáciách [10].

Zásadnou problematikou, ktorej sa v súčasnosti venuje najviac pozornosti, je otázka KV-rizika, resp. KV-prínosu jednotlivých skupín a účinných látok OAD. Dôvodom je skutočnosť, že KV-ochorenia sú u pacientov s DM2T hlavnou príčinou morbiditu a mortality [20]. Napriek tomu, hodnotenie významu antidiabetickej liečby v otázkach KV-prínosu je často rozpačité a v súčasnosti je (paradoxne) hlavnou požiadavkou FDA a EMA, aby antidiabetický liek nepredstavoval zvýšené KV-riziko.

Výsledky jednotlivých štúdií, ktoré sa venovali KV-problematike u pacientov s DM2T je potrebné vnímať v súvislosti niekoľkých rovín. Do úvahy treba brať jednak skutočnosť, akí pacienti boli predmetom skúšania (t. j. či sa jednalo o pacientov s novozisteným diabetom bez komplikácií alebo sa jednalo už o pacientov s pokročilým ochorením a rozvinutými KV-komplikáciami). Potrebné je tiež zohľadniť formuláciu problému, ktorý bol sledovaný (t. j. či cieľom bola primárna/sekundárna prevencia KV-príhod, alebo mortalitné dôsledky KV-príhod), a tiež ako bol definovaný primárny ukazovateľ, t. j. či bol efekt liečby na jednotlivé zložky kompozitného cieľa homogénny alebo naopak heterogénny. Napokon, je tiež dôležité zohľadniť obdobie, v ktorom skúšanie prebiehalo (s ohľadom na vtedajšie možnosti liečby) a aké bolo pozadie využitia iných liekov so známym prí-

nosom na KV-morbiditu a mortalitu, ako sú statíny či ACE-inhibítory. Aj z tohto rozboru vyplýva, že efekt jednotlivých farmák nie je možné generalizovať na celú skupinu pacientov s DM2T a vo všetkých fázach ochorenia, rovnako ako nie je možné generalizovať mieru KV-rizika. DM2T sa totiž často uniformne považuje za akýsi ekvivalent KV-ochorenia. Je však známe, že KV-riziko je rozdielne a závisí od viacerých faktorov [3]. Z toho vyplýva, že ani terapeutický prístup nie je možné generalizovať a vždy by mal byť individualizovaný s ohľadom na prínosy a riziká u konkrétneho pacienta. Tieto rozdiely zohľadňujú všetky terapeutické odporúčania vrátane aktuálneho terapeutického odporúčania Slovenskej diabetologickej spoločnosti (SDS).

### Aktuálne spektrum farmák využívaných v antidiabetickej liečbe a ich miesto v terapeutických schémach

#### Biguanidy

**Metformín** je zatiaľ zatiaľ jediné antidiabetikum s dôkazom makrovaskulárneho prínosu, primárnej prevencie infarktu myokardu ako aj redukcie úmrtnosti z akejkoľvek príčiny, ak sa podáva vo včasnom štádiu DM2T [8,10,24]. Z tohto dôvodu metformín zostáva aj naďalej preferovanou liečbou prvej voľby vo všetkých referenčných a zrejme aj národných terapeutických odporúčaniach [10]. Nie je však známe, či takýto efekt metformínu dosahuje aj v pokročilejších štádiách u komplikovaných pacientov. Napriek tomu však metformín aj s ohľadom na ďalšie potenciálne prínosy zatiaľ zostáva trvalou súčasťou terapeutického schémy aj v neskorších štádiách ochorenia. Kardiovaskulárny efekt metformínu pravdepodobne nesúvisí (iba) s vplyvom na glykémiu, krvný tlak či lipidy, ale uplatňuje sa zrejme aj celý rad iných účinkov.

Metformín potláča hepatálnu produkciu glukózy a zlepšuje citlivosť periférnych tkanív na inzulín. Stimuláciou sekrécie a exprese génu pre proglukagón zvyšuje hladinu GLP1. Stimuluje sekréciu adiponektínu, visfatínu a RBP4. Prejavuje aj priaznivý efekt na lipidy LDL-cholesterol (LDL-C), priaznivý vplyv na endotel, redukuje chronický adipogénny a vaskulárny subklinický zápal, potláča PAI1, PF4,  $\beta$ TG $\beta$  a v niektorých prípadoch sa mu pripisuje aj antikarcinogénny efekt. Metformín zostáva liečbou prvej línie a trvalou súčasťou („kostrou“) liečby aj v aktuálnom odporúčaní SDS. V roku 2015 bola v SPC rozšírená možnosť jeho používania aj u pacientov s chronickým renálnym ochorením, a to až do glomerulárnej filtrácie 45 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> [10]. Podľa nedávneho prieskumu NEFRITI je metformín na Slovensku využívaný u cca 80 % pacientov s DM2T [13,14].

### Prípravky na báze sulfonylurey

Sulfonylurea (SU) je jednou z najstarších a najobsiahlejších skupín orálnych antidiabetík (glibenklamid, gliclirid, gliklazid, glipizid). Spoločným menovateľom je stimulácia sekrécie inzulínu, relatívne silný efekt na pokles glykémii a HbA<sub>1c</sub> a nízka cena.

Prípravky SU majú potvrdený mikrovaskulárny prínos. Kardiovaskulárna bezpečnosť (benefit) je však sporná a väčšina analýz zdôrazňuje potenciálne zvýšené morbiditno-mortalitné riziko, a to nielen u pacientov s preexistujúcim KV-ochorením, resp. KV-príhodou, ale aj u pacientov bez predchozej KV-príhody. Nevýhodou je tiež pomerne vysoké riziko hypoglykémie a prírastok na hmotnosti. Hoci tieto faktory v súčasnej dobe vytláčajú prípravky SU zo všetkých pozícií terapeutických schém, prípravky SU boli v roku 2014 podľa prieskumu NEFRITI využívané až u 42 % pacientov s DM2T liečených OAD [13,14]. Výnimkou spomedzi SU-prípravkov v názoroch na ich terapeutickú hodnotu je gliklazid MR, ktorý je kardiovaskulárne neutrálny, má nízke riziko hypoglykémie (porovnateľné s gliptínmi), hmotnostne je prakticky neutrálny, prejavuje šetriaci efekt na B-bunky a má nefroprotektívny efekt (znižuje mikroalbuminúriu a spomaľuje progresiu chronického zlyhania obličiek (chronical kidney disease – CKD) do konečného štádia renálneho ochorenia, t. j. zlyhania obličiek (end-stage renal disease – ESRD). Tieto benefity gliklazidu MR boli potvrdené vo viacerých štúdiách zásadného významu [3,22,27]. Gliklazid MR sa z týchto dôvodov stal preferovaným prípravkom SU aj v aktuálnom odporúčaní SDS, podobne ako aj v odporúčaní iných krajín.

Miesto prípravkov SU (s preferenciou gliklazidu MR) je v odporúčaní SDS predovšetkým v kombinácii s metformínom a inými antidiabetikami vrátane inzulínu a tiež ako alternatíva iniciácie liečby DM2T pri intolerancii alebo kontraindikácii metformínu, alebo ako iniciálna liečba dvojkombináciou v kombinácii s metformínom u pacientov s HbA<sub>1c</sub> 8–9 % v čase diagnózy DM2T.

### Gliptíny (inhibitory DPP4)

Hlavnou výhodou gliptínov (obzvlášť v porovnaní s bežnými prípravkami SU) je nízky výskyt hypoglykémie

a hmotnostná neutralita. Vďaka duálnemu efektu na glykémiu (stimulácia inzulínu, supresia glukagónu) možno pri týchto liekoch očakávať síce mierny, ale spoľahlivý aditívny benefit pri všetkých terapeutických kombináciách vrátane kombinácie s inzulínom. Za ďalšie prínosy je možné považovať aditívny efekt na kardiovaskulárne rizikové faktory (redukcia krvného tlaku, úprava lipidov, chronický subklinický zápal, „recruitment“ kmeňových buniek v ischemickom myokarde a ďalšie). V klinickom kardiovaskulárnom morbiditno-mortalitnom benefite (hoci spočiatku v menších štúdiách naznačovanom) sa však zatiaľ takéto účinky neprejavili. Naopak, pri niektorých prípravkoch (saxagliptín a čiastočne alogliptín) sa vynorila obava z potenciálneho zvýšeného rizika srdcového zlyhávania, ak sa podáva pacientom s vysokým KV-rizikom [16]. Zrejme sa však nejedná o „class“ efekt, nakoľko pri iných prípravkoch (sitagliptín) sa takéto obavy nepotvrdila [6] a pri ďalších (linagliptín) štúdie ešte prebiehajú. Inou zásadnou otázkou, ktorá vzišla z klinických štúdií a bola rôzne interpretovaná aj pri rôznych metaanalýzach, je pretrvávajúca obava zo zvýšeného rizika akútnej pankreatitídy, ktoré bolo potvrdené, a karcinómu pankreasu, ktoré nebolo potvrdené. Názorom SDS je odporúčanie toto riziko vnímať a zohľadňovať ho aj pri preskripcii a zväžiť vhodnosť liečby gliptínmi najmä u pacientov s už prekonanou pankreatitídou, resp. s prítomnými rizikovými faktormi pre jej vznik.

Gliptíny sú v súčasnej dobe aj v aktuálnych odporúčaní SDS preferovaným výberom liečby do kombinácie s metformínom, do trojkombinácie, ako aj do kombinácie s inzulínom s alebo bez súčasnej liečby metformínom (vrátane pacientov s redukciami renálnych funkcií či pacientov po prekonaní cievnej mozgovej príhody). Takéto postavenie vyplýva aj zo znenia indikačných obmedzení. Indikačné obmedzenie je pomerne široké a naplňa väčšinu medicínskych nárokov, zatiaľ však neumožňuje používať gliptíny v kombinácii s agonistami GLP1-receptorov, gliflozínmi ani glitazónmi. V prípade glitazónov je výnimkou možnosť použitia kombinovanej prípravky alogliptínu a pioglitazónu, ak liečbe predchádzala liečba pioglitazónom samostatne alebo v kombinácii s metformínom. Podľa prieskumu NEFRITI sa gliptíny v roku 2014 využívali u cca 20 % pacientov liečených OAD [13,14].

### Agonisty GLP1-receptorov

Podstatou svojho účinku sú najviac príbuzné gliptínom. Ich účinok však nezávisí od hladiny a sekrécie vlastných inkretínov, nakoľko receptory pre GLP1 priamo stimulujú. Efekt na pokles glykémie je výraznejší, vedú k poklesu telesnej hmotnosti a výraznejší je aj efekt na pokles krvného tlaku. Zlepšujú profil krvných lipidov ako aj hodnoty zápalových parametrov a iných biomarkerov KV-rizika. V súčasnej dobe sa s napätím očakávajú výsledky prvých štúdií zameraných na zhodnotenie vplyvu agonistov GLP1-receptorov na KV-riziko, resp. benefit. Nedávno (medscape 4. 3. 2016) boli oznámené prvé správy referujúce o signifikantnom benefite liraglutidu na riziko kardiovaskulárnych príhod (KV-úmrť, nefatálny infarkt myokardu, nefatálna mozgová príhoda) pochádzajúce

z 5-ročnej štúdie LEADER na populácii viac ako 9 000 pacientov s vysokým KV-rizikom [11]. Liraglutid je tak prvým agonistom GLP1-receptorov a tretím, resp. štvrtým liekom (po metformíne, pioglitazóne a empagliflozine) preukazujúcim KV-benefit. Rovnako však aj tu je potrebné zvažovať potenciálne riziká (riziko pankreatitídy a potenciálne onkologické riziká).

V aktuálnom terapeutickom odporúčaní zohľadňujúc SPC a indikačné obmedzenia je možné agonistom GLP1-receptora využiť v dvojkombinácii s metformínom a do trojkombinácie s metformínom a sulfonylureou. Nedávno sa možnosť využitia agonistov GLP1-receptora rozšírila aj na kombináciu s bazálnym inzulínom. Pri hradej liečbe však táto indikácia zatiaľ platí iba pre prípravok s fixnou kombináciou inzulínu degludek a liraglutid [9].

Využívanie agonistov GLP1-receptorov je na Slovensku veľmi nízke aj v porovnaní s okolitými krajinami. V roku 2014 sa využívali iba u 0,5 % pacientov [13,14], čo je 5-krát až 10-krát menej než v iných európskych krajinách.

### Glitazóny (PPAR $\gamma$ -agonisty)

Glitazóny (tiazolidindióny) sú diskutovanou skupinou orálnych antidiabetík, ktoré sa po úvodnej obľube v posledných rokoch z klinickej praxe prakticky vytratil. Dôvodom boli nepriaznivé ukazovatele rizika KV-morbidity a mortality v metaanalýze výsledkov rosiglitazónu (štúdie DREAM, ADOPT a niekoľko menších štúdií) [16].

Na druhej strane viaceré analýzy štúdií s pioglitazónom [5] u vysokorizikových pacientov s DM2T poukázali na potenciálne KV-benefity (sekundárna prevencia infarktu myokardu – IM a akútneho koronárneho syndrómu u pacientov s predošlým IM, sekundárna prevencia cievnej mozgovej príhody – CMP u pacientov s predošlou CMP, redukcia mortality u pacientov na hemodialýze, redukcia prejavov zápalu pri nealkoholovej steatohepatitíde, redukcia rizika hepatocelulárneho karcinómu a ďalšie benefity), ktoré však zostávali v tieni podozrenia na zvýšené riziko karcinómu močového mechúra a zlomení kostí. Podľa novších údajov sa však toto riziko nepotvrdilo a očakáva sa „rehabilitácia“ pioglitazónu [10]. Z hľadiska významu pre klinickú prax sa však tieto údaje musia najskôr premietnuť do textov SPC. V našom terapeutickom odporúčaní zostal pioglitazón stabilnou súčasťou terapeutického schémy podobne ako v odporúčaní ADA/EASD [10]. V súčasnosti ho však nepovažujeme za preferovaný terapeutický výber nakoľko bezpečnostné údaje zatiaľ neboli zohľadnené v SPC produktu. Pioglitazón sa považuje aj za preferovaný glitazón.

V roku 2014 na Slovensku pioglitazón užívalo cca 1,5 % pacientov s DM2T [13,14].

### Gliflozíny (inhibítory SGLT2)

Pokles glykémie sa pri týchto liekoch dosahuje blokováním spätnej reabsorpcie glukózy z primárneho moču v proximálnom tubule obličiek inhibíciou SGLT2 kotransportu. Dôležitým faktorom je, že efekt je nezávislý od

sekrécie inzulínu ako aj od citlivosti tkanív na inzulín. Z uvedeného dôvodu gliflozíny poskytujú spoľahlivý aditívny benefit na kontrolu glykémie nielen pri monoterapii, ale aj pri všetkých kombináciách vrátane kombinácie s inzulínom. Cennou vlastnosťou je tiež skutočnosť, že efekt na glykémiu sa dosahuje pri minimálnom riziku hypoglykémie a dochádza k redukcii zvýšenej telesnej hmotnosti. Vedú tiež k poklesu krvného tlaku bez vzostupu frekvencie srdca, poklesu triglyceridov, vzostupu HDL, poklesu kyseliny močovej a poklesu parametrov tuhosti ciev.

Podobne ako pri iných skupinách je aj pri gliflozínach jednou z najvýznamnejších otázok KV-rizika/benefitu. V tejto súvislosti bolo nepochybne najvýznamnejším poznatkom v diabetológii v roku 2015 zistenie štúdie EMPA-REG OUTCOME, v ktorej bola skúšaná účinná látka empagliflozín na KV-bezpečnosť [26]. Výsledky tejto štúdie priniesli prekvapujúce a mimoriadne hodnotné výsledky. Empagliflozín u pacientov s vysokým KV-rizikom, ktorí už prekonalí niektorú z KV-príhod, viedol k výraznej redukcii kardiovaskulárnej mortality (-38 %), čo znamená, že pri liečbe cca 1 000 pacientov sa zachráni 25 životov, alebo že sa predíde 1 z 3 KV-úmrť [26]. Efekt súvisel najmä s benefitom na srdcové zlyhávanie, pričom empagliflozín znižoval potrebu hospitalizácie pre srdcové zlyhávanie až o 35 % a potrebu hospitalizácie alebo úmrtie z dôvodu srdcového zlyhávania až o 39 %. Význam týchto zistení podčiarkuje aj fakt, že benefity boli dosiahnuté v teréne už predošlej vyťaženej liečbe statínmi a ACE-inhibítormi, ktoré boli donedávna považované za jediné skupiny s jednoznačne dokázaným KV-benefitom. Naviac, efekt empagliflozínu vo vyjadrení počtu pacientov, ktorých je potrebné liečiť, aby sa predišlo jednému úmrtiu (number needed to treat – NNT), bol nižší než v prípade simvastatínu či ramprilu. Podľa najnovších správ, empagliflozín tiež prejavuje nefroprotektívny efekt. Redukuje albuminúriu a spomaľuje progresiu CKD do ESRD. Tieto zistenia favorizujú gliflozíny, konkrétne empagliflozín, práve v liečbe pacientov, ktorí už prekonalí KV-príhodu s cieľom predísť jej mortalitnému dôsledku.

Pôvodná obava z významu urogenitálnych infekcií sa neukázala až takým klinickým problémom, ako sa pôvodne predpokladalo. Je však potrebné na túto komplikáciu myslieť. Opatrnosť pri liečbe gliflozínmi je však potrebná najmä u pacientov so sklonom k dehydratácii a jej následkov a u pacientov po CMP. Za kontraindikáciu sa zatiaľ (aj z dôvodu menšej účinnosti) považuje aj znížená funkcia obličiek (GFR < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), pri ktorej sa zvyšuje aj riziko niektorých nežiadúcich účinkov. U niektorých pacientov bola popísaná tzv. euglykemická diabetická ketoacidóza. Jej výskyt súvisel pravdepodobne s nesprávnou indikáciou inhibítorov SGLT2 pacientom s diabetes mellitus 1. typu (DM1T), resp. nepoznaným DM1T, resp. s latentným autoimunitným diabetes mellitus (LADA). Za potenciálne spúšťacie mechanizmy sa považuje interkurentné ochorenie, dehydratácia, chirurgický zákrok, stres, znížený príjem potravy a tekutín, redukcia dávok inzulínu, nízka funkčná rezerva B-buniek, zvýšené nároky na inzulín, požitie alkoholu [18].

## Inzulín

Je u pacientov s DM2T veľmi častou liečbou. Cieľové hodnoty HbA<sub>1c</sub> sa dosahujú u väčšieho podielu pacientov v porovnaní s OAD a efekt je dlhodobý. Inzulín je možné použiť ako:

1. iniciálnu liečbu DM2T (humánny inzulín pri HbA<sub>1c</sub> > 9 %, resp. klinických prejavoch hyperglykémie, resp. pri glykémiiach > 14 mmol/l)
2. do kombinácie s metformínom (preferenčne bazálny analóg)
3. do kombinácie so všetkými skupinami orálnych anti-diabetík pri predošlej monoterapii alebo dvojkombinácii OAD
4. ako koncovú liečbu po zlyhaní liečby neinzulínovými anti-diabetikami

Analógy inzulínu (bazálne aj prandiálne) majú výhodnejšie farmakokinetické vlastnosti, čo je aj dôvodom ich preferencie. Pri bazálnych analógoch sa tieto výhody v klinickej praxi prejavujú v predĺženom účinku, nižšom výskyte hypoglykémie (obzvlášť nočnej), nižšej variabilite účinku a vo vyššom podiele pacientov, ktorí dosiahli požadované kritériá liečby bez hypoglykémie, v nižšom prírastku na hmotnosti a väčšej flexibilita podávania. Tieto výhody sú zrejmé najmä pri inzulíne degludek a pri inzulíne glargin 300U [25].

Pre kombináciu inzulínu s gliflozínmi sa v indikačnom obmedzení zatiaľ vyžaduje súčasná liečba metformínom.

Najčastejším spôsobom iniciácie inzulínovej liečby po predošlej liečbe OAD je bazálny inzulín (preferenčne bazálne analógy glargin, detemir, degludek). Alternatívnym iniciálnym režimom pri HbA<sub>1c</sub> > 8,5 % je režim s bifázickým inzulínom. Intenzifikácia liečby bazálnym inzulínom bola donedávna možná iba pridaním prandiálneho inzulínu. Od 1. 6. 2016 bude možné využiť kombináciu bazálneho inzulínu s agonistom GLP1, zatiaľ však iba pomocou fixnej kombinácie inzulínu degludek a liraglutid [9].

Indikácie a možnosti liečby pomocou inzulínovej pumpy u pacientov s DM2T sú rovnaké ako u pacientov s DM1T.

Inzulín prejavuje antiinflamačný, antioxidantný aj endotelprotektívny efekt. Z hľadiska KV-rizika/benefitu je neutrálny a bezpečný je aj po stránke onkologického rizika [17]. Včasná liečba inzulínom u pacientov s novozisteným DM2T môže viesť k remisii ochorenia. Hlavnými nežiadúcimi účinkami je hypoglykémia a prírastok na hmotnosti. Diskutovanou témou je potenciálne zvýšené morbiditno-mortalitné riziko pri veľmi vysokých dávkach inzulínu [7].

## Diabetes špecifické nutričné produkty

Diabetes špecifické nutričné produkty (DŠNP), alebo presnejšie nutričné produkty špecifické pre diabetes, sú súčasťou mnohých národných terapeutických odporúčaní pre liečbu diabetes mellitus. DŠNP sú terapeutické (nie roborračné) nutričné prípravky, ktoré boli vyvinuté s cieľom podpory liečby diabetes mellitus. Majú nízky glykemický index, čo sa dosahuje ich zložením,

keď pri rovnakom kalorickom obsahu obsahujú nižší obsah sacharidov a vyšší obsah MUFA (mononenasytené mastné kyseliny). Používajú sa ako ekvivalorická náhrada časti dennej potravy s cieľom redukcie postprandiálnej glykémie, glykemického variability, poklesu HbA<sub>1c</sub>, redukcie výskytu hypoglykémii a redukcie telesnej hmotnosti. Pri liečbe dochádza tiež k poklesu tlaku krvi a úprave lipidov a zápalových parametrov [15].

## Ostatné farmaká využívané v liečbe DM2T

**Glinidy** (repaglinid, nateglinid). Účinkom ako aj nežiaducimi účinkami sú podobné prípravkom sulfonylurey. Majú akcentovaný efekt na kontrolu postprandiálnej glykémie, avšak so zvýšeným rizikom hypoglykémie a prírastku na hmotnosti. Kým u pacientov bez predošlej KV-príhody sú z hľadiska KV-rizika neutrálne, u pacientov s už prekonanou KV-príhodou riziko skôr zvyšujú [10].

**Inhibitory alfa-glukozidázy** (akarbóza, miglitol). Znižujú vstrebávanie sacharidov v čreve. Majú akcentovaný efekt na postprandiálnu glykémii. Výhodou je nízke riziko hypoglykémie, hmotnostná neutralita a potenciálny benefit v zmysle redukcie výskytu KV-príhod (STOP-NIDDM). Nevýhodou sú pomerne časté a výrazné gastrointestinálne nežiaduce účinky [10].

**Bromokryptín** je súčasťou liečby DM2T podľa odporúčania ADA/EASD ako aj Americkej asociácie klinických endokrinológov (AAE). FDA ho pre indikáciu v liečbe DM2T schválila v roku 2009. Bromokryptín pravdepodobne účinkuje prostredníctvom ovplyvnenia cirkadiálnej neuronálnej aktivity v hypotalame, čím ovplyvňuje hypotalamickú reguláciu metabolizmu. Zvyšuje dopaminergnú aktivitu, znižuje sympatikovú a serotonínernú aktivitu. Potláča hepatálnu produkciu glukózy, zlepšuje citlivosť na inzulín znižuje hladiny volných mastných kyselín a triglyceridov. Prispieva k poklesu HbA<sub>1c</sub> o 0,4–0,8 % bez rizika hypoglykémie, vedie k poklesu telesnej hmotnosti. Medzi nežiaduce účinky patrí závrat, slabosť, nauzea, rinítida [1,10]. V súčasnosti nie je stabilnou súčasťou odporúčania SDS.

**Kolesevelam** je sekvestrant žľočových kyselín 2. generácie, ktorý prejavuje efekt tak na hladiny glykémie ako aj lipidov. Efekt na glykémii sa vysvetľuje supresiou hepatálnej produkcie glukózy a vzostupom hladín inkretínov. Výhodou je, že nevedie k hypoglykémii a súčasne znižuje hladinu LDL-cholesterolu. Nevýhodou je relatívne malý efekt na HbA<sub>1c</sub>, zápcha a vzostup triglyceridov. Podobne ako bromokryptín je už aj súčasťou terapeutického algoritmu pre liečbu DM2T ADA/EASD ako ak AACE v kombinácii s metformínom, SU alebo inzulínom [1,10]. FDA ho pre indikáciu v liečbe DM2T schválila v roku 2008. Zatiaľ nie je stabilnou súčasťou odporúčania SDS.

**Amylínové mimitiká**. Pramlintid aktivuje amylínové receptory. Potláča sekréciu glukagónu. Amylínové mimitiká spomaľujú vyprázdňovanie žalúdka a zvyšujú pocit sýtosti. Znižujú postprandiálnu glykémii a telesnú hmotnosť. Medzi nežiaduce účinky patrí nauzea a hypoglykémia [10]. Zatiaľ nie je sú stabilnou súčasťou odporúčania SDS.



## Terapeutický algoritmus pre liečbu DM2T

**Základné a trvalé požiadavky** Edukácia pacienta, spolupráca pacienta, adekvátna fyzická aktivita, racionálna výživa, redukcia nadváhy/obezity, eliminácia stresu a fajčenia (schéma 2, s. 107).

**Iniciálna monoterapia** Za najvhodnejší výber iniciálnej liečby sa považuje metformín. Alternatívou pri kontraindikácii alebo intolerancii metformínu je gliptín alebo sulfonylurea (preferenčne gliklazid MR). Za určitých okolností do úvahy ako iniciálna liečba pripadá aj humánný inzulín (vstupný  $HbA_{1c} > 9\%$ , glykémia  $> 14$  mmol/l, resp. klinické prejavy hyperglykémie) alebo pioglitazón [1,10].

**Dvojkombinácia** Kombinácia dvoch druhov OAD sa obvykle využíva pri nedostatočnom účinku monoterapie. Pri vstupných hodnotách  $HbA_{1c}$  8–9 % v čase diagnózy DM2T je však možné dvojkombináciu použiť aj ako iniciálnu liečbu. Indikačné obmedzenie v takomto prípade umožňuje iba kombináciu metformínu so sulfonylureou (preferenčne gliklazidom MR).

Za výhodnú dvojkombináciu orálnych antidiabetík sa považuje kombinácia metformínu s gliptinom alebo kombinácia metformínu so sulfonylureou. Vhodnou kombináciou sa javí tiež kombinácia metformínu s agonistom GLP1-receptorov. Alternatívnym riešením je kombinácia metformínu s bazálnym inzulínom. Možná je tiež kombinácia metformínu s glitazónom. Kombináciu metformínu s gliflozínmi zatiaľ ako hradenú liečbu neumožňuje indikačné obmedzenie. Takúto liečbu je však možné použiť ako nehradenú liečbu [1,10].

**Trojkombinácia orálnych antidiabetík alebo agonistu GLP1-receptora** je v súčasnosti všeobecne akceptovaným postupom pri liečbe DM2T, obzvlášť ak sa využívajú lieky s účinkom na rôznych, resp. odlišných úrovniach. Za základný pilier sa aj v tomto prípade považuje metformín. Ako výhodné sa javia kombinácie metformínu so sulfonylureou a gliflozínom (obzvlášť u pacientov, ktorí už prekonalí KV-príhodu, a u obéznych pacientov) a metformínu so sulfonylureou a gliptinom (obzvlášť u pacientov, u ktorých hypoglykémia predstavuje zvýšené morbiditno-mortalitné riziko, či u pacientov po CMP). V zmysle najnovších poznatkov štúdie LEADER sa ako výhodná javí aj kombinácia metformínu a sulfonylurey s agonistom GLP1-receptora [1,10].

**Liečba inzulínom v kombinácii s OAD alebo bez nich** (schéma 3, s. 106) je obvykle konečným štádiom liečby a predstavuje liečbu využiteľnú aj v prípade kontraindikácie (hepatopatia, nefropatia) či intolerancia OAD. Liečba sa obvykle začína bazálnym inzulínom a kombinuje sa s OAD (obvykle metformín alebo gliptín alebo metformín a gliflozín, alebo metformín a sulfonylurea). Pri intenzifikácii sa k liečbe pridáva prandiálny inzulín alebo agonista GLP1-receptora [10]. Indikačné obmedzenie zatiaľ umožňuje iba fixnú kombináciu degludeku a liraglutidu.

## Zásady pri rozhodovaní o výbere lieku a jeho preskripcii

Keďže základnou požiadavkou a súčasne pomerne častým problémom je správna klasifikácia DM, je po-

trebné v klinicky nejednoznačných prípadoch využiť dostupné markery pre oddiferencovanie DM1T, ako je hladina C-peptidu a autoprotílátky proti antigénovým štruktúram B-buniek pankreasu. Nesprávna klasifikácia môže viesť k zásadným omylom pri výbere zvolenej liečby, napríklad nevhodné použitie gliflozínov u pacientov s DM1T alebo s diabetom typu LADA s následným potenciálnym rizikom euglykemicko-diabetickej ketoacidózy [18]. Pri indikácii (výbere) jednotlivých prípravkov lekárom postupuje na základe svojej klinickej úvahy. Odporúča sa zohľadniť charakteristiky riešeného pacienta a ciele liečby, ktoré sa chcú u konkrétneho pacienta dosiahnuť. S ohľadom na pacienta sa zohľadňuje najmä vek, pohlavie, trvanie diabetu, spolupráca, predošlá liečba, výskyt nežiaducich účinkov, výskyt hypoglykémie, prírastok na hmotnosti, prítomnosť komorbidít, prekonané kardiovaskulárne ochorenia, funkcie obličiek, pečene, celkový stav pacienta, sociálno-ekonomické postavenie a pod. Terapeutický cieľ zohľadňuje nielen  $HbA_{1c}$ , ale aj jednotlivé glykémie (pred jedlami a po nich) a ich variabilitu [1,10]. Vo všeobecnosti, u mladších pacientov na začiatku ochorenia, resp. s krátkym trvaním ochorenia ( $< 5-10$  rokov) sa volia prísnejšie kritériá ( $HbA_{1c} < 7\%$ , resp.  $< 6,5\%$ ). Naopak, u starších polymorbidných pacientov s dlhším trvaním ochorenia ( $> 15-20$  rokov), sú kritériá obvykle voľnejšie ( $HbA_{1c}$  7,5–8,0 %). Intenzifikáciu liečby limituje a kritériá zvoľňuje najmä výskyt hypoglykémii, zlá spolupráca, či vysoké KV-riziko.

Intenzívna glykemická kontrola znižuje riziko mikrovaskulárnych komplikácií u všetkých typov diabetu bez ohľadu na trvanie ochorenia a prítomnosť komplikácií [2,3,8,23]. Okrem toho, intenzívna glykemická kontrola, pokiaľ bola začatá v úvode ochorenia, z dlhodobého hľadiska prispieva k primárnej prevencii KV-príhod [8] a k sekundárnej prevencii nefatálneho IM aj u pacientov s vysokým KV-rizikom [2]. U týchto pacientov sa však súčasne zvyšuje riziko fatálneho a nefatálneho srdcového zlyhávania a kardiovaskulárna mortalita [2]. Vysvetlenie tejto asociácie nie je celkom jasné a nedá sa jednoznačne vysvetliť ani vyšším výskytom hypoglykémii v intenzívne liečenej skupine pacientov [4].

Kardiovaskulárny benefit, ktorý sa pri niektorých farmakách prejavil či už v primárnej prevencii KV-príhod (metformín) alebo mortalitných dôsledkoch už prekonaného KV-ochorenia (empagliflozín) ani v jednej z nich nesúvisel priamo s efektom na úpravu glykémie samotnej, ale ani s efektom na krvný tlak, telesnú hmotnosť či lipidy. Vynára sa preto otázka ďalších faktorov, ktoré sa podieľajú na reziduálnom riziku napriek vyťaženej hypolipidemickej a antihypertenznej liečbe, alebo ktoré ovplyvňujú funkciu, resp. metabolizmus myokardu postihnutého KV-ochorením. Z praktického hľadiska tieto štúdie naznačujú význam intenzívnej glykemicko-kontroly a preferenčný iniciálny výber metformínu u pacientov na začiatku ochorenia a bez komplikácií, zatiaľ čo pri pacientoch komplikovaných už prekonaným KV-ochorením by mala byť glykemická kontrola striedamejšia so

Tab. Orálne antidiabetiká pri zníženej funkcii obličiek

	G3a KDIGO	G3b KDIGO	G4 KDIGO
skupina	mierne až stredné zníženie GF	stredné až závažné zníženie GF	závažné zníženie GF
	0,75–0,99 ml/s	0,5–0,74 ml/s	0,25–0,49 ml/s
	45–59 ml/min.	30–44 ml/min.	15–29 ml/min.
<b>sulfonylurea</b>			
glibenklamid	nie	nie	nie
gliklazid, gliklazid MR	áno	áno	nie
glimepirid	áno	áno	nie
glipizid, glipizid GITS	áno	áno	nie
gliquidón	áno	áno	áno
<b>glinidy</b>			
repaglinid	áno	áno	áno
<b>biguanidy</b>			
metformín	áno	nie	nie
<b>inhibítory <math>\alpha</math>-glukozidázy</b>			
akarbóza	áno	áno	nie
<b>tiazolidíndióny (gltazóny)</b>			
pioglitazón	áno	áno	áno
<b>inhibítory DPP4 (gliptíny)</b>			
sitagliptín	áno - zníženie dávky o 50 %	áno - zníženie dávky o 50 %	áno - zníženie dávky o 75 %
vildagliptín	áno - zníženie dávky o 50 %		
saxagliptín	áno - zníženie dávky o 50 %		
linagliptín	áno - bez nutnosti úpravy dávky		
alogliptín	áno - zníženie dávky o 50 %	áno - zníženie dávky o 50 %	áno - zníženie dávky o 75 %
<b>inhibítory SGLT2</b>			
dapagliflozín	nie	nie	nie
kanagliflozín	nemá sa začať podávať pri eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , ak pacient toleruje kanagliflozín, upraviť alebo udržať dávku na 100 mg 1 × denne;	nie	nie
empagliflozín	nemá sa začať podávať pri eGFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup> , ak pacient toleruje empagliflozín, upraviť alebo udržať dávku na 10 mg 1 × denne;	nie	nie

zakomponovaním gliflozínu (zatiaľ najmä empagliflozínu) s ohľadom na kontraindikácie. Miesto agonistov GLP1-receptorov v prevencii KV-ochorení a ich dôsledkov bude zrejmé po oficiálnom zverejnení výsledkov štúdie LEADER a javí sa ako ďalšia reálna nádej. Využitie gliptínu a inzulínu je z hľadiska KV-morbidity a mortality skôr neutrálne zatiaľ čo vhodnosť použitia prípravkov na báze sulfonylurey (s výnimkou gliklazidu MR) je z hľadiska prevencie KV-príhod ako aj ich mortalitných dôsledkov skôr diskutabilná [22].

Jednu zo zásadných požiadaviek je minimalizácia rizika hypoglykémie, a to najmä z hľadiska bezpečnosti a spolupráce pacienta. U pacientov so zvýšeným rizikom hypoglykémie sa preferuje liečba farmakami s nízkym rizikom tohto nežiadúceho účinku (gliptíny, gliflozíny, glitazóny, gliklazid MR, inzulín degludek, inzulín glargin 300U) [25]. Obdobnou požiadavkou je minimalizácia prírastku na hmotnosti. Prítomnosť nadváhy a obezity preferuje hmotnostne neutrálne farmaká (gliptíny, gliflozíny, agonisty GLP1-receptora). U pacientov s poruchou renálnych funkcií sa uprednostňuje inzulín a gliptíny

(obzvlášť linagliptin, **tab.** Konečné rozhodnutie výberu liečby je však vždy individuálne a musí zohľadňovať najmä kontraindikácie.

Efektivitu liečby je potrebné pravidelne kontrolovať (obvykle v 3–6mesačných intervaloch). Podobne aj intervaly medzi jednotlivými rozhodovacími procesmi akcentácie alebo zmeny liečby by nemali presiahnuť 3 mesiace, maximálne však 6 mesiacov. Indikačné obmedzenie v niektorých prípadoch vyžaduje interval 6 mesiacov (**schéma 2**, s. 107). Predmetom kontroly efektivity glykemickej kontroly by okrem HbA<sub>1c</sub> mali byť preprandiálne glykémie, postprandiálne glykémie, glykemická variabilita aj výskyt hypoglykémii. Z hľadiska glykemickej kontroly je samozrejmosťou aj pravidelná kontrola telesnej hmotnosti, hepatálnych a renálnych parametrov, potenciálnych prejavov kontraindikácií, intolerancie a nežiadúcich účinkov liečby. Vhodnosť použitia jednotlivých farmák s ohľadom na renálne parametre uvádza **tab.**

Pri preskripcii jednotlivých liekov je vždy je nutné dodržať SPC, ktoré okrem indikácií a dávkovania stanovuje aj kontraindikácie a nežiaduce účinky. SPC sa považuje

Schéma 3 | Terapeutický algoritmus pre liečbu inzulínom

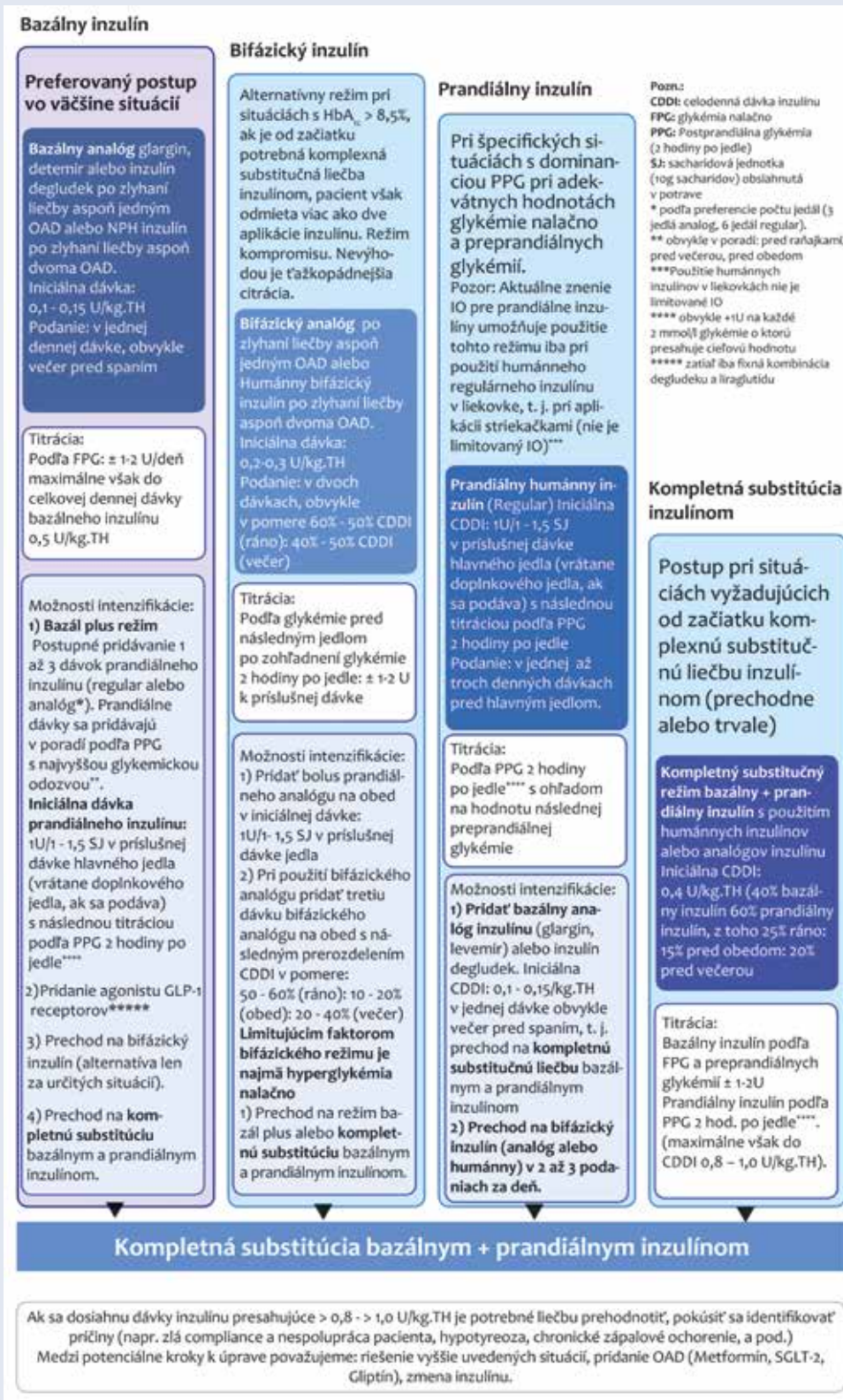
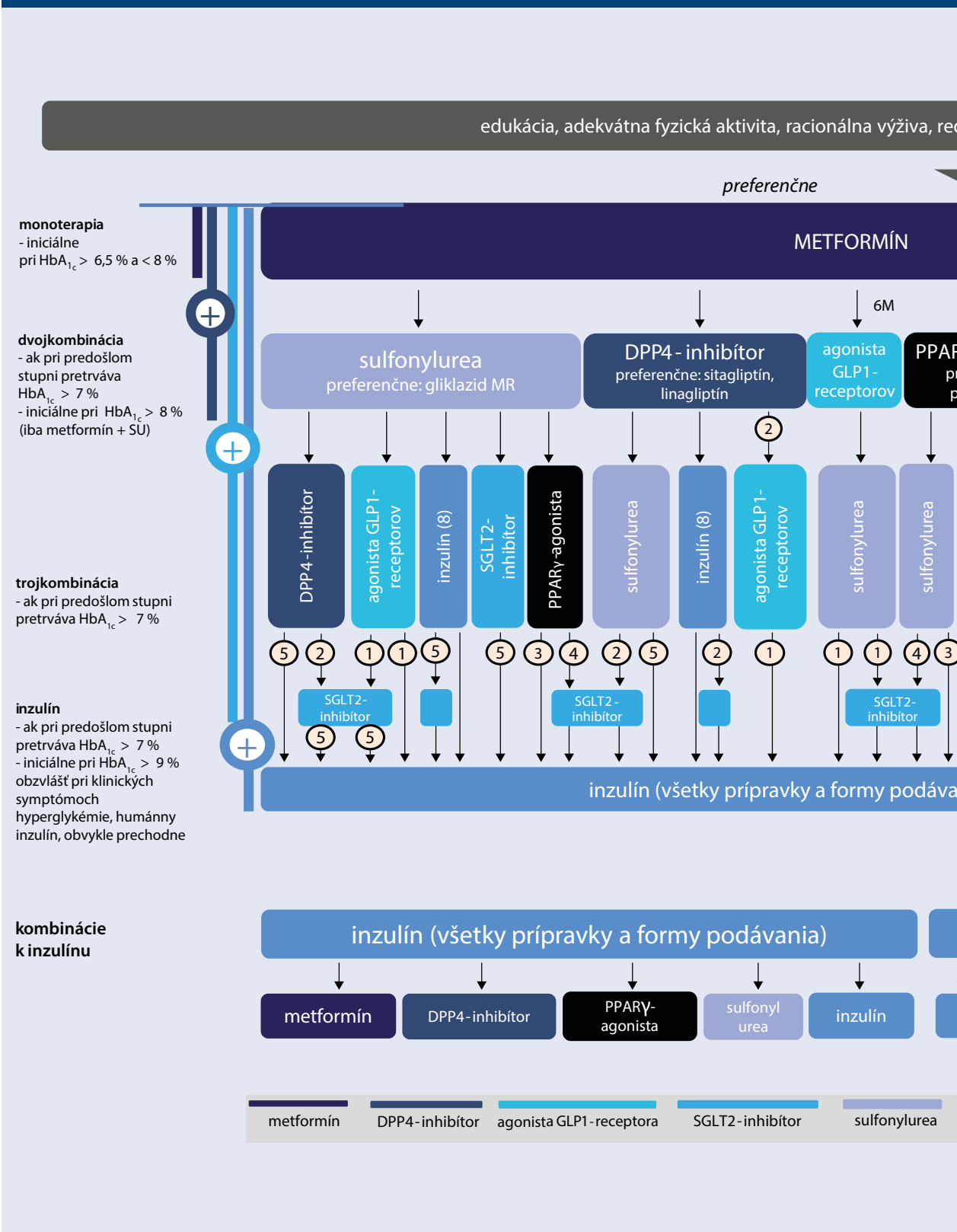
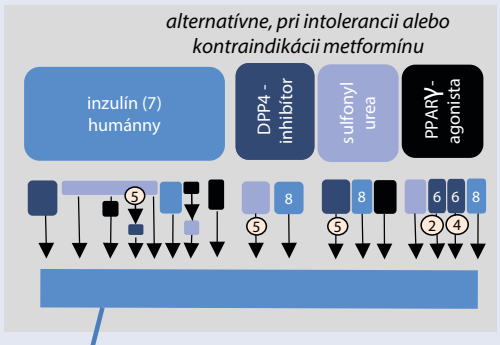
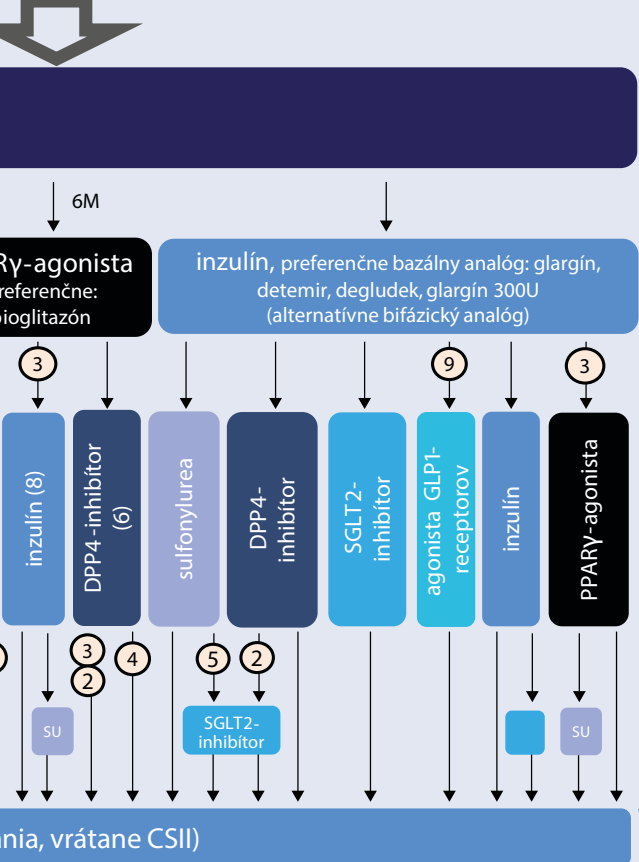




Schéma 2 | Konsenzuálny terapeutický algoritmus pre liečbu DM2T (SDS 2016)



dukcia nadváhy/obezity, eliminácia stresu (trvalé úsilie)

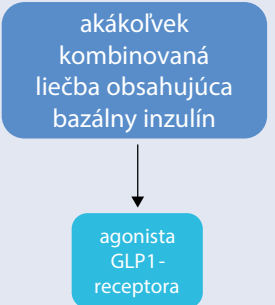
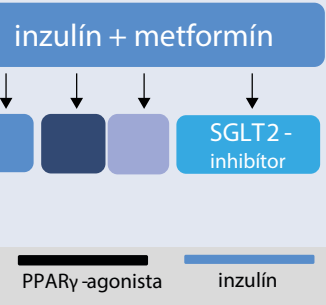


intervaly medzi jednotlivými rozhodovacími procesmi by nemali presiahnuť 3 mesiace, IO v niektorých prípadoch vyžaduje interval 6 mesiacov (6M)  
IO - indikačné obmedzenie

pri všetkých postupoch je potrebné rešpektovať aj iné požiadavky indikačných obmedzení (BMI, HbA<sub>1c</sub> a pod)

režimy s využitím prandiálneho analógu vrátane bifázických analógov

pri HbA<sub>1c</sub> > 8 %  
diabetes špecifické nutričné produkty



- 1 po predošlom vysadení GLP1 RA
- 2 po predošlom vysadení gliptínu
- 3 po predošlom vysadení metformínu
- 4 po predošlom vysadení glitazónu
- 5 po predošlom vysadení sulfonylurey je možné použiť iba fixnú kombináciualogliptín + pioglitazón (IO)
- 7 iníciaľne pri HbA<sub>1c</sub> > 9 %, resp. klinické prejavy hyperglykémie, resp. pri glykémiamiach > 14 mmol/l
- 8 preferenčne bazálny analóg
- 9 iba fixná kombinácia degludek + liraglutid



# XIV. SLOVENSKÉ OBEZITOLOGICKÉ DNI S MEDZINÁRODNOU ÚČASŤOU

4. – 5. november 2016

Holiday Inn Trnava

Hornopotočná 5, 917 01 Trnava



## HLAVNÉ TÉMY ODBORNÉHO PROGRAMU

- Sečanského prednáška
- Pracovné témy
- Diétny manažment obézneho pacienta,
- Fyzická aktivita (odporúčania pre pohybovú aktivitu)
- Obezita a diabetes,
- Farmakoterapia obezity
- Bariatrická metabolická chirurgia
- Obezita a ochorenia pečene,
- Zaujímavé kazuistiky v obezitológii
- Obezita u detí a adolescentov
- Varia,
- Sekcia zdravotné a diétné sestry

# 1. INFORMÁCIA

za medicínsko-právne záväzný materiál a jeho dodržiavanie vyžaduje aj správna klinická prax. Rovnako je potrebné dodržať indikačné obmedzenie, čo je ekonomické obmedzenie pre hradenú liečbu. Pokiaľ sa liek predpisuje mimo indikačného obmedzenia, pacient si liek musí hradiť sám. Znenie aktuálnych indikačných obmedzení je možné nájsť na <<http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201605>> [9].

### Poznámka

*Vo februári 2016 s platnosťou od 1. 6. 2016 bol zakategorizovaný prípravok fixnej kombinácie bazálneho inzulínu degludek a agonistu GLP1 liraglutidu, koncentrovaný inzulín glargin U300/ml s predĺženým účinkom a zníženou variabilitou a niektoré prípravky fixnej kombinácie gliflozínu a metformínu. Táto skutočnosť znamená pre možnosti liečby nepochybne významný krok.*

### Literatúra

1. Abrahamson MJ, Barzilay YI, Blonde L et al. AACE/Ace comprehensive diabetes management algorithm 2015. *Endocr Pract* 2015; 21(4) e1. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.4158/EP15693.CS>>.
2. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP et al. [Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group]. Effect of intensive glucose lowering in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2545–2559.
3. Patel A, MacMahon S, Chalmers J et al. [ADVANCE Collaborative Group]. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2008; 358(24): 2560–2572.
4. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM et al. The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. *BMJ* 2010; 340: b4909. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.b4909>>.
5. Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJA et al. [PROactive investigators]. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitazone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366 (9493): 1279–89.
6. Green JB., Bethel MA, Armstrong PW et al. Effect of Sitagliptin on Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(3): 232–242.
7. Holden SE, Jenkins-Jones S, Morgan CL et al. Glucose-lowering with exogenous insulin monotherapy in type 2 diabetes: dose association with all-cause mortality, cardiovascular events and cancer. *Diabetes Obes Metab* 2015; 17(4): 350–362.
8. Holman RR, Paul SK, Bethel MA et al. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008; 359(15): 1577–1589.
9. Aktuálne znenie indikačných obmedzení pre preskripciu liekov hradených z verejného poistenia. Dostupné z WWW: <<http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201605>>.
10. Inzucchi ES, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2015: A Patient-Centered Approach: Update to a Position Statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015; 38(1): 140–149.
11. Informácie dostupné z WWW: <<http://www.medscape.com/viewarticle/859905>>.
12. King P, Peacock I, Donnelly R. The UK Prospective Diabetes Study (UKPDS): clinical and therapeutic implications for type 2 diabetes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48(5): 643–648.
13. Martinka E. NEFRITI. Dostupné z WWW: <<http://dia.euni.sk/category/167-komplikacie-diabetes-mellitus/181-mikrovaskularne-komplikacie/article/2002-nefriti?bid=3>>.
14. Martinka, E, Pontuch P, Mišániková M et al. Výskyt diabetickej nefropatie v populácii pacientov s diabetes mellitus na Slovensku : Výsledky prieskumu NEFRITI. *Forum Diab* 2015; 4(3): 198–207.
15. Mechanick JI, Marchetti AE, Apovian C et al. Diabetes-specific nutrition algorithm: a transcultural program to optimize diabetes and prediabetes care. *Curr Diab Rep* 2012; 12(2): 180–94.
16. Nissen SE, Wolski K. Effect of rosiglitazone on the risk of myocardial infarction and death from cardiovascular causes. *N Engl J Med* 2007; 356(24):2457–2471. Erratum in *N Engl J Med*. 2007; 357(1): 100.
17. 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.
18. Rosenstock J, Ferrannini E. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Predictable, Detectable, and Preventable Safety Concern with SGLT2 Inhibitors. *Diabetes Care* 2015; 38(9): 1638–1642.
19. Scirica BM., Bhatt DL, Braunwald E et al. [SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators]. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus *N Engl J Med* 2013; 369(4): 1317–1326.
20. Shah AD, Langenberg C, Rapsomaniki E et al. Type 2 diabetes and incidence of cardiovascular diseases: a cohort study in 1–9 million people. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015; 3(2): 105–113.
21. Schernthaner G, Curie CJ, Schernthaner GH. Do We Still Need Pioglitazone for the Treatment of Type 2 Diabetes? A risk-benefit critique in 2013. *Diabetes Care* 2013; 36(Suppl 2): S155–S161.
22. Schramm TK, Gislason GH, Vaag A et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study. *Eur Heart J* 2011; 32(15): 1900–1908. Erratum in *Eur Heart J* 2012; 33(10): 1183.
23. [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.
24. [UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group]. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998; 352(9131): 854–865. Erratum in: *Lancet* 1998; 352(9139): 1558.
25. Yki-Järvinen H, Bergenstal R, Ziemien M et al. [EDITION 2 Study Investigators]. New insulin glargine 300 units/mL versus glargine 100 units/mL in people with type 2 diabetes using oral agents and basal insulin: glucose control and hypoglycemia in a 6-month randomized controlled trial (EDITION 2). *Diabetes Care* 2014; 37(12): 3235–3243.
26. Zinman B, Wanner C, Lachin JM et al. Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2015; 373(22): 2117–2128.
27. Zoungas S, Chalmers J, Neal B. Follow-up of blood-pressure lowering and glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2014; 371(15): 1392–1406.

**doc. MUDr. Emil Martinka, PhD.**

✉ [martinkaemil@hotmail.com](mailto:martinkaemil@hotmail.com)

Národný endokrinologický a diabetologický ústav n. o. v Ľubochni

[www.nedu.sk](http://www.nedu.sk)

Doručené do redakcie 29. 4. 2016