

Výber liečby do dvojkombinácie pri nedostatočnej liečbe metformínom samotným: výsledky štúdie DiaSTATUS-2

The choice of medication for dual-combination therapy when the treatment with metformin alone is inadequate: DiaSTATUS-2 trial outcomes

Emil Martinka

Národný endokrinologický a diabetologický ústav, n. o., Ľubochňa

✉ doc. MUDr. Emil Martinka, PhD. | martinka@nedu.sk | www.nedu.sk

Doručené do redakcie 28. 3. 2019

Prijaté po recenzii 15. 4. 2019

Abstrakt

Štúdia DIASTATUS-2 bola randomizovaná, multicentrická, neinterventná, prierezová, retrospektívna štúdia u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), cieľom ktorej bolo zistiť stav glykemickej kontroly v čase intenzifikácie predošlej liečby metformínom v monoterapii a najčastejší výber druhej skupiny antidiabetík do kombinácie v čase intenzifikácie, v bežnej klinickej praxi na diabetologických ambulanciách naprieč Slovenskom, s vyváženým zastúpením jednotlivých krajov. Paralelnou otázkou bolo zistiť, či sa tieto parametre líšia s ohľadom na prítomnosť kardiovaskulárneho ochorenia, hodnotu HbA_{1c} a trvanie DM2T. Podobne ako v iných krajinách, štúdia poukázala na významnú klinickú inerciu pri intenzifikácii liečby metformínom. Priemerná hodnota HbA_{1c} v čase intenzifikácie predstavovala HbA_{1c} 8,06 ± 0,98 %, pričom už viac ako rok pred intenzifikáciou sa hodnoty HbA_{1c} pohybovali v priemere > 7,35 %. Pri výbere druhého farmaka boli najčastejšie využívané farmaká na báze sulfonylurey, nasledované DPP4i a inzulínom. U pacientov bez KVO (KVO⁻), ktorých bolo takmer 69,1 % je tento výber adekvátny, obzvlášť keď jednoznačne preferovaným prípravkom na báze sulfonylurey bol Gliklazid MR, ktorý je rizikom hypoglykémie a prírastku na hmotnosti porovnateľný s DPP4i, a je tak pri liečbe sulfonylureou preferenčnou voľbou aj v iných krajinách a vo viacerých terapeutických odporúčaníach. Na druhej strane, u pacientov s prítomným KVO (KVO⁺), ktorých bolo 30,9%, nebol v porovnaní s pacientmi s KVO⁻ zistený žiadny zásadný rozdiel vo výbere farmakoterapie, vrátane kardioprotektívnych SGLT2i a GLP1Ra, hoci sa ich preferencia odporúča. Kým použitie SGLT2i do dvojkombinácie s metformínom je ešte stále limitované znením indikačných obmedzení (IO), minimálne sa využívajú aj GLP1Ra hoci IO takúto voľbu umožňuje. Naopak, aj v skupine KVO⁺ sa stále veľmi často do dvojkombinácie používala sulfonylurea, ktorej kardiovaskulárna bezpečnosť (s výnimkou Gliklazidu MR) je predmetom diskusií. V štúdií DIASTATUS-2 spomedzi prípravkov sulfonylurey aj tu dominoval Gliklazid MR, ktorý má EBM potvrdenú kardiovaskulárnu bezpečnosť a renálny benefit. Štúdia DIASTATUS-2 poukázala najmä na pretrvávajúcu klinickú inerciu, ktorá je podobne ako adherencia pacienta k liečbe významným faktorom ovplyvňujúcim medicínsku aj ekonomickú efektivitu výsledkov liečby, a to nielen u nás, ale aj vo svete. Touto problematikou je preto potrebné sa systematicky zaoberať.

Kľúčové slová: diabetes mellitus 2. typu – klinická inercia – výber liečby po metformíne

Abstract

The DiaSTATUS-2 trial was a randomized, multicentric, non-interventional, cross-sectional, retrospective study in patients with type 2 diabetes mellitus to determine the status of glycemic control at the time of intensification of the previous metformin monotherapy and the most common choice of another group of antidiabetic agents for a combination at the time of intensification, in the routine clinical practice at diabetic outpatient clinics across Slovakia, with a balanced representation of individual regions. A parallel question was to find out whether these parameters differ with respect to the presence of cardiovascular disease, the HbA_{1c} value, and the duration of type 2 diabetes mellitus. As in other countries, the study pointed to a significant clinical inertia in the process of intensification of metformin therapy. The average HbA_{1c} value at the time of intensification was HbA_{1c} 8.06 ± 0.98 %, while HbA_{1c} values averaged > 7.35 % for more than a year before intensification. In selecting the second drug, sulfonylurea-based drugs, followed by DPP4i and insulin, were most commonly used. For CVD-free patients, who were nearly 69.1%, this choice is acceptable, especially if the preferred sulfonylurea formulation was Gliclazide MR which

presents a risk of hypoglycaemia and weight gain comparable to DPP4i, and therefore is the preferential choice for sulfonylurea-based therapy in other countries and in several therapeutic recommendations. On the other hand, in patients with cardiovascular disease (CVD⁺), who were 30.9%, no essential difference was found compared to CVD-free patients with regard to choosing pharmacotherapy, including cardioprotective SGLT2 and GLP1Ra, although their preference is recommended. While the use of SGLT2i in a dual combination with metformin is still limited by the wording of the indication limitations (ILs), also GLP1Ra are only minimally used, although IOs allow such choice. Conversely, also in the CVD⁺ group, sulfonylurea was still very frequently used in a dual combination, although its cardiovascular safety (with the exception of Gliclazide MR) is being discussed until now. Also in the DIASTATUS-2 study, Gliclazide MR0 which has an EBM confirmed cardiovascular safety and renal benefit, predominated among the sulfonylurea preparations. The DIASTATUS-2 study mainly pointed to the persistent clinical inertia which, similarly to patient adherence, is a significant factor affecting both medical and economic efficacy of the treatment outcomes, in this country as well as abroad. Therefore this issue should be systematically addressed.

Key words: clinical inertia – choice of treatment after metformin – type 2 diabetes

Úvod

Diabetes mellitus 2. typu (DM2T) je veľmi heterogénne ochorenie s účasťou viacerých patofyziologických mechanizmov v rôznom pomere zastúpenia, pričom s trvaním ochorenia a rozvojom jednotlivých komplikácií a komorbidít sa výrazne mení terén pacienta. V liečbe sú základnými požiadavkami edukácia pacienta, racionálna výživa, adekvátna a pravidelná fyzická aktivita, redukcia nadváhy/obezity, eliminácia stresu a adherencia pacienta k liečbe a odporúčaniam lekára [21]. Za preferovaný výber iniciálnej farmakologickej liečby sa aj podľa aktuálnych referenčných odporúčaní považuje metformín. Pri nedostatočnom účinku metformínu v monoterapii je možné do dvojkombinácie pridať v zásade zástupcu akejkoľvek inej skupiny perorálnych antiabetík (PAD) alebo GLP1Ra alebo inzulín [2,6,21], a to podľa špecifických charakteristík pacienta. Aktuálna filozofia liečby DM2T v referenčných terapeutických odporúčaní ADA/EASD 2018 vychádza najmä z potreby aplikovať do praxe presvedčivé výsledky veľkých randomizovaných štúdií, ktoré dokázali kardiovaskulárny (KV) benefit inhibítorov SGLT2 kotransportu (SGLT2i) a receptorových agonistov GLP1 (GLP1Ra), ktoré boli publikované v posledných 3 rokoch [25,35]. Odporúčania tak prinášajú oproti predošlým z roku 2015 nový prístup, ktorý spočíva v individualizácii výberu liečby podľa individuálneho terénu pacienta, jeho preferencií a najmä podľa konkrétnych možností priaznivo ovplyvniť jeho prognózu [6,21]. S ohľadom na výsledky nedávnych veľkých randomizovaných štúdií zameraných na kardiovaskulárnu bezpečnosť (Randomized Clinical Trial/Cardiovascular Outcome Trial – RCT/CVOT) je preto pri výbere liečby jednou z kľúčových otázok, či pacient prekonal, resp. trpí aterosklerotickým kardiovaskulárnym ochorením (KVO) vrátane periférnych artérií. Teda či prekonal KV-príhodu ako infarkt myokardu, cievnou mozgovú príhodu, alebo má prejavy srdcového zlyhávania, alebo má anamnézu, resp. prítomné prejavy chronického ochorenia obličiek (CKD), alebo vysoké riziko týchto ochorení [2,6]. Ak pacient spadá do takejto kategórie, odporúčaným postupom je pridanie, resp. preferencia liekov s potvrdeným kardiovaskulárnym, resp. renálnym benefitom, ktorý

aktuálne preukazujú inhibítory SGLT2 kotransportu (SGLT2i) a agonisty GLP1 receptorov (GLP1Ra) [2,6,21]. Ak pacient nemá KVO ani CKD, liečba zohľadňuje najmä terapeutický potenciál s ohľadom na aktuálnu glykemickú kontrolu, potenciálne patofyziologické benefity liečby, KV-bezpečnosť a vplyv na KV a renálne rizikové faktory, riziko a charakter nežiaducich účinkov, prírastok na hmotnosti, riziko hypoglykémie ako aj finančnú náročnosť liečby a ďalšie [6].

Súbory a metódy

Randomizovaná, multicentrická, retrospektívna, prierezová štúdia u pacientov s DM2T s nedostatočnou glykemickou kontrolou na monoterapii metformínom v maximálne tolerovanej dávke, minimálne však 1 000 mg/deň. Cieľom štúdie bolo zistiť stav glykemickej kontroly v dobe intenzifikácie liečby a ktoré skupiny antidiabetík sú najčastejšie používané pri intenzifikácii nedostatočnej liečby metformínom v bežnej klinickej praxi na diabetologických ambulanciách naprieč Slovenskom, s vyváženým zastúpením jednotlivých krajov. Paralelnou otázkou bolo zistiť, či sa tieto parametre líšia s ohľadom na prítomnosť KV-ochorenia, hodnotu HbA_{1c} a trvanie DM2T v čase intenzifikácie. V každej zo 66 diabetologických ambulancií (centier) rovnomerne rozmiestnených po celom Slovensku bolo randomizované zaradených max. 20 takýchto pacientov. Randomizácia spočívala v zaradení všetkých pacientov, u ktorých bola zrealizovaná intenzifikácia v poradí za sebou tak, ako prichádzali do 1. 3. 2018, v časovom slede od posledného (najnovšieho) takéhoto pacienta smerom dozadu (nie však pred 1. 1. 2017). Zdrojovou dokumentáciou pre vyplnenie prípadového formulára (Case Report Form – CRF) bola dokumentácia pacienta, pričom CRF vyplňal lekár príslušnej ambulancie. Výsledky boli následne prepísané agentúrou do tabuľkového procesoru Microsoft Excel ako príprava pre štatistické hodnotenie.

Zberali a vyhodnocovali sa nasledovné parametre: pohlavie, vek, dátum zaradenia, výška, hmotnosť, index telesnej hmotnosti, obvod pása, HbA_{1c}, hladina C-peptidu, hodnoty krvných lipidov, sérový kreatinín, hepatálne enzýmy, pomer albumínu a kreatinínu v moči (Urine Albumin-to-Creatinine Ratio – UACR), krvný tlak, výskyt mikro-

Tab. 1 | Základné údaje o súbore pacientov. Celý súbor a po rozdelení podľa prítomnosti (KVO⁺), resp. neprítomnosti (KVO⁻) kardiovaskulárneho ochorenia

	celý súbor (n = 956)	KVO ⁺ (n = 295)	KVO ⁻ (n = 660)	štatistický význam KVO ⁺ vs KVO ⁻ (p)
pomer muži : ženy (%)	51,37 : 48,63	53,9 : 46,1	50,2 : 49,8	n.s.
vek (roky)	61,73 ± 10,4	67,55 ± 10,23	59,12 ± 9,35	0,001
vek v čase zistenia DM2T (roky)	55,21 ± 10,6	59,66 ± 11,49	53,21 ± 9,45	0,001
trvanie DM2T (roky)	6,5 ± 5,1	7,89 ± 6,77	5,9 ± 4,07	0,001
hmotnosť (kg)	90,9 ± 15,6	87,13 ± 14,92	92,61 ± 15,54	0,001
výška (cm)	170,3 ± 8,35	168,7 ± 7,92	171,03 ± 4,44	0,001
BMI (kg/m ²)	31,31 ± 4,97	30,61 ± 4,74	31,62 ± 5,05	0,01
obvod pása (cm)	101,4 ± 12,9	99,96 ± 14,00	102,11 ± 12,25	0,05
TKS (mm Hg)	134,7 ± 13,03	134,94 ± 15,36	134,52 ± 11,84	n.s.
TKD (mm Hg)	82,5 ± 8,9	82,81 ± 9,28	82,36 ± 8,66	n.s.
HbA_{1c}				
V0 (v dobe intenzifikácie)	8,06 ± 0,98	8,04 ± 1,00	8,06 ± 0,97	n.s.
V1	7,69 ± 0,90	7,70 ± 0,93	7,68 ± 0,89	n.s.
V2	7,42 ± 0,91	7,50 ± 0,86	7,38 ± 0,93	n.s.
V3	7,35 ± 0,92	7,47 ± 0,93	7,30 ± 0,91	0,05
V4	7,51 ± 2,87	7,47 ± 1,01	7,39 ± 0,93	n.s.
C-peptid	2,60 ± 1,54	2,56 ± 1,53	2,61 ± 1,55	n.s.
kreatinín (μmol/l)	80,09 ± 16,35	82,65 ± 18,27	78,90 ± 15,24	0,01
GF (ml/1,73 m ²)	79,78 ± 30,30	76,41 ± 44,82	81,34 ± 20,15	0,05
UACR	5,96 ± 16,6	9,24 ± 27,21	4,45 ± 7,63	0,05
cholesterol celkový	5,00 ± 1,02	4,99 ± 1,06	5,00 ± 1,00	n.s.
LDL-C	3,04 ± 1,05	2,94 ± 0,78	3,09 ± 1,16	0,05
HDL-C	1,18 ± 0,38	1,18 ± 0,38	1,84 ± 0,38	n.s.
triacylglyceroly	1,98 ± 1,00	1,91 ± 0,93	2,02 ± 1,05	n.s.
pomer HDL/TAG	0,79 ± 0,71	0,76 ± 0,46	0,80 ± 0,80	n.s.
AST	0,48 ± 0,42	0,55 ± 0,69	0,45 ± 1,19	0,01
ALT	0,53 ± 0,35	0,55 ± 0,31	0,53 ± 0,37	n.s.
GMT	0,74 ± 0,76	0,82 ± 1,05	0,70 ± 0,56	0,05
komplikácie diabetu a kardiovaskulárne komorbidity				
NPDR	11,12	15,9	9,1	0,01
PDR	0,42	1,01	0,15	n.s.
neuropatia	26,05	36,15	21,5	0,001
artériová hypertenzia	81,28	94,59	75,30	0,001
dyslipidémia	69,8	79,1	65,6	0,001
ICHS	24,16	78,04	0	0,001
IM	8,37	27,03	0	0,001
CMP	7,0	22,64	0	0,001
SZ	2,82	9,12	0	0,001
FIP	2,30	7,43	0	0,001
onkologické ochorenie	1,7	0,7	2,12	n.s.
antihypertenzná, hypolipidemická antiagregačná a antikoagulačná liečba				
statín	71,3	87,5	64,04	0,001
fibrát	13,6	14,5	13,18	n.s.
ACEI	75,52	90,9	68,63	0,001
sartan	13,7	13,18	13,94	n.s.
CaA	46,8	64,86	38,64	0,001
diuretikum	45,82	71,28	34,40	0,001
antiagregans	53,45	82,77	40,3	0,001
antikoagulans	5,33	11,15	2,72	0,001

Tab. 1 | Základné údaje o súbore pacientov. Celý súbor a po rozdelení podľa prítomnosti (KVO⁺), resp. neprítomnosti (KVO⁻) kardiovaskulárneho ochorenia (pokračovanie zo s. 48)

	celý súbor (n = 956)	KVO ⁺ (n = 295)	KVO ⁻ (n = 660)	štatistický význam KVO ⁺ vs KVO ⁻ (p)
antidiabetická liečba				
MET	95,7	96,7	95,27	n.s.
vysadený pre intoleranciu	3,6	6,4	2,3	n.s.
vysadený pre KI	1,9	1,7	2,0	n.s.
vysadený pre iný dôvod	0	0	0	n.s.
SU	73,01	76,35	71,52	n.s.
gliklazid MR	63,70	65,2	63,03	n.s.
glimepirid	7,22	7,43	7,12	n.s.
glibenklamid	0,63	1,4	0,3	n.s.
glipizid	0,31	0	0,5	n.s.
gliquidon	0,52	1,7	0	n.s.
DPP4i	19,25	16,55	20,45	n.s.
TZD	0,21	0	0,3	n.s.
GLP1Ra	2,2	1,01	2,7	n.s.
SGLT2i	1,15	0,3	1,5	n.s.
INZ	6,5	4,73	2,9	n.s.

ACEI – inhibitory ACE BMI – index telesnej hmotnosti CaA – kalciové antagonisty CMP – cievná mozgová príhoda DM2T – diabetes mellitus 2. typu DPP4i – inhibitory DPP4 GF – glomerulárna filtrácia podľa CKD-EPI FIP – fibrilácia predsiení GLP1Ra – agonisty GLP1 receptorov IM – infarkt myokardu INZ – inzulín SGLT2i – inhibitory SGLT2 kotransportu MET – metformín NPDR – neproliferatívna diabetická retinopatia n.s. nesignifikantné PDR – proliferatívna diabetická retinopatia SU – sulfonyleurea SZ – srdcové zlyhávanie TKD – diastolický krvný tlak TKS – systolický krvný tlak TZD – tiazolidindióny UACR – pomer albumínu a kreatinínu v moči

vaskulárnych komplikácií, výskyt kardiovaskulárnych ochorení (ischemická choroba srdca, infarkt myokardu, cievná mozgová príhoda, fibrilácia predsiení a srdcové zlyhávanie), výskyt a druh onkologických ochorení, liečba pre kontrolu krvného tlaku, dyslipidémie a iničiálny výber antidiabetickej liečby. Uvádzané sú hodnoty sledovaných parametrov k dátumu intenzifikácie liečby metformínom.

Hodnoty sú uvedené ako priemer štandardnej odchýlky (Standard Deviation ± SD). K štatistickému porovnaniu boli použité Studentov t-test a χ^2 test (Microsoft Excel, MEDCALC).

Výsledky

Vyhodnotené údaje boli od 956 pacientov, ktorí spĺňali kritériá výberu. Výsledky sú uvedené v tab. 1 a 2 a na grafoch 1–4. V tab. 1 sú uvedené hodnoty sledovaných parametrov v celom súbore pacientov a v 2 podsúboroch podľa prítomnosti (KVO⁺), resp. neprítomnosti (KVO⁻) kardiovaskulárneho ochorenia (KVO). V tab. 2 sú uvedené výsledky v podsúboroch podľa hodnoty HbA_{1c} (< 7 % a > 9 %) v čase intenzifikácie liečby a podľa trvania diabetu (< 3 roky a > 9 rokov) v čase intenzifikácie liečby.

Podsúbory rozdelené podľa prítomnosti/ neprítomnosti KVO (KVO⁺/KVO⁻)

Medzi podsúborami rozdelenými podľa KVO⁺ (resp. KVO⁻) boli zistené štatisticky významné rozdiely v nasledovných parametroch: vek, vek v čase zistenia diabetu, trvanie diabetu, kreatinín v sére, UACR, AST, GMT, ktoré boli vyššie v podsúbore pacientov s KVO⁺ a tiež v telesnej hmot-

nosti, výške, BMI, obvode pásu, glomerulárnej filtrácie (GF) a LDL-cholesterolu (LDL-C), ktoré boli vyššie v podsúbore pacientov s KVO⁻. Vo výskyte komplikácií a komorbidít sa pacienti s KVO⁺ okrem vyššieho výskytu KVO, hypertenzie a dyslipidémie líšili aj vyšším výskytom neproliferatívnej diabetickej retinopatie (NPDR) a neuropatie.

Podsúbory rozdelené podľa trvania DM2T

Medzi podsúborami rozdelenými podľa trvania DM2T boli zistené štatisticky významné rozdiely v nasledovných parametroch: vek, trvanie diabetu a sérový kreatinín, ktoré boli vyššie u pacientov s trvaním > 9 rokov a tiež vo veku zistenia DM2T, telesnej hmotnosti, systolického krvného tlaku (TKS) HbA_{1c}, ktoré boli vyššie u pacientov s trvaním DM2T < 3 roky. Vo výskyte komplikácií a komorbidít boli zistené rozdiely vo výskyte NPDR, neuropatie, artériovej hypertenzie a ischemickej choroby srdca (ICHs), ktoré boli častejšie u pacientov s trvaním DM2T > 9 rokov. Líšili sa tiež vo frekvencii liečby statínom a antiagregačnej liečbe (častejšie u pacientov s trvaním > 9 rokov) a v liečbe fibrátmi, ktorá bola častejšia u pacientov s trvaním DM2T < 3 roky. Vo výbere antidiabetickej liečby bol rozdiel v častejšom využívaní inzulínu u pacientov s trvaním DM2T > 9 rokov.

Podsúbory rozdelené podľa HbA_{1c}

Medzi podsúborami rozdelenými podľa HbA_{1c} boli zistené štatisticky významné rozdiely v nasledovných parametroch: vek, vek v čase zistenia diabetu, trvanie diabetu a pomere HDL/triacylglycerol (TAG), ktoré boli vyššie v súbore s HbA_{1c}

Tab. 2 | Základné údaje o súbore pacientov po rozdelení podľa hodnoty HbA_{1c}

	vstupný HbA _{1c} ≤ 7 % (n = 93)	vstupný HbA _{1c} > 9 % (n = 143)	štatistický význam p	trvanie DM2T < 3 roky (n = 276)	trvanie DM2T > 9 rokov (n = 176)	štatistický význam p
pohlavie muži : ženy (%)	62,37 : 37,63	50,35 : 49,65		47,98 : 52,02	53,67 : 46,33	n.s.
vek (roky)	66,13 ± 10,6	64,58 ± 9,7	0,001	59,79 ± 10,72	65,71 ± 10,66	0,001
vek v čase zistenia DM (roky)	58,16 ± 10,5	55,09 ± 10,40	0,05	57,66 ± 10,70	51,09 ± 11,04	0,001
trvanie DM (roky)	7,97 ± 5,23	6,49 ± 5,05	0,05	2,14 ± 0,92	14,62 ± 6,13	0,001
hmotnosť (kg)	86,84 ± 14,56	94,06 ± 14,4	0,001	91,56 ± 15,2	88,06 ± 16,0	0,05
výška (cm)	168,7 ± 8,5	170,3 ± 6,73		170,5 ± 7,7	169,2 ± 8,9	n.s.
BMI (kg/m ²)	30,27 ± 5,83	32,39 ± 4,26	0,001	31,48 ± 4,7	30,56 ± 5,4	n.s.
obvod pása (cm)	98,14 ± 12,17	102,09 ± 11,20	0,05	100,9 ± 13,4	101,3 ± 13,0	n.s.
TKS (mm Hg)	131,5 ± 13,27	135,35 ± 13,19	0,05	134,7 ± 13,0	132,14 ± 14,2	0,05
TKD (mm Hg)	81,6 ± 7,87	82,93 ± 8,24		82,03 ± 7,9	80,6 ± 9,6	n.s.
HbA_{1c}						
V0 (v dobe intenzifikácie)	6,78 ± 0,18	9,85 ± 0,82	0,001	8,13 ± 1,03	7,91 ± 1,0	0,05
V1	6,96 ± 0,80	8,75 ± 0,89	0,001	7,8 ± 0,91	7,59 ± 0,98	0,05
V2	6,77 ± 0,99	8,02 ± 0,97	0,001	7,51 ± 0,98	7,32 ± 0,94	n.s.
V3	6,72 ± 1,00	7,76 ± 1,01	0,001	7,33 ± 0,91	7,38 ± 0,99	n.s.
V4	6,83 ± 1,20	8,00 ± 0,86	0,001	7,43 ± 0,93	7,44 ± 1,05	n.s.
C-peptid	2,43 ± 1,66	2,86 ± 1,11		2,70 ± 1,39	2,93 ± 2,54	n.s.
kreatinín (umol/l)	81,63 ± 19,10	82,27 ± 15,82		78,03 ± 15,78	82,05 ± 21,62	0,05
eGF (ml/1,73 m ²)	77,50 ± 18,71	76,64 ± 20,73		83,69 ± 45,05	77,03 ± 24,48	n.s.
UACR	3,92 ± 3,70	6,34 ± 10,79		4,76 ± 13,6	7,69 ± 11,66	n.s.
cholesterol celkový	5,10 ± 0,88	5,22 ± 1,07		4,91 ± 1,06	4,94 ± 1,09	n.s.
LDL-C	2,94 ± 0,79	3,17 ± 0,97		3,01 ± 0,91	3,09 ± 1,65	n.s.
HDL-C	1,13 ± 0,25	1,25 ± 0,37	0,05	1,19 ± 0,34	1,16 ± 0,40	n.s.
triglyceridy	1,86 ± 0,73	2,45 ± 1,18	0,001	2,05 ± 1,18	1,84 ± 0,9	n.s.
pomer HDL/TAG	0,74 ± 0,44	0,61 ± 0,32	0,01	0,84 ± 0,81	0,79 ± 0,52	n.s.
AST	0,52 ± 0,70	0,51 ± 0,45		0,44 ± 0,36	0,52 ± 0,55	n.s.
ALT	0,50 ± 0,32	0,58 ± 0,29	0,05	0,52 ± 0,33	0,55 ± 0,31	n.s.
GMT	0,79 ± 1,43	0,81 ± 0,47		0,71 ± 0,51	0,78 ± 0,92	n.s.
komplikácie diabetu a kardiovaskulárne komorbidity						
NPDR	9,67	10,49		8,3	27,11	0,001
PDR	0	0,70		0	1,7	n.s.
neuropatia	34,41	26,57		18,47	41,81	0,01
artériová hypertenzia	75,29	86,01		75,4	85,3	0,05
dyslipidémia	68,8	82,5	0,05	70,3	74,6	n.s.
ICHS	24,7	25,87		24,6	36,7	0,001
IM	8,6	10,5		9,4	9,6	n.s.
CMP	15,05	4,20	0,001	5,1	9,0	n.s.
SZ	1,08	5,59		4,0	4,5	n.s.
FIP	1,08	0		2,9	2,8	n.s.
onkologické ochorenie	0	4,2		1,8	2,26	n.s.
antihypertenzná, hypolipidemická antiagregačná a antikoagulačná liečba						
statín	73,11	69,72		64,5	79,0	0,01
fibrát	9,68	4,9		14,1	7,3	0,05
ACEI	79,7	68,53		73,9	76,8	n.s.
sartan	14,0	14,0		12	16,4	n.s.
CaA	41,9	50,07		41,7	47,5	n.s.
diuretikum	44,09	44,06		46,7	40,1	n.s.
antiagregans	58,07	52,45		44,6	67,2	0,001
antikoagulans	7,52	6,3		4,3	9,6	0,05

Tab. 2 | Základné údaje o súbore pacientov po rozdelení podľa hodnoty HbA_{1c} (pokračovanie zo s. 50)

	vstupný HbA _{1c} ≤ 7 % (n = 93)	vstupný HbA _{1c} > 9 % (n = 143)	štatistický význam p	trvanie DM2T < 3 roky (n = 276)	trvanie DM2T > 9 rokov (n = 176)	štatistický význam p
antidiabetická liečba						
MET	100	97,06		95,2	93,6	n.s.
vysadený pre intoleranciu	4,3	0,7		1,8	7,3	0,01
vysadený pre KI	3,23	4,2		0,4	5,1	0,01
vysadený pre iný dôvod	0	0		0	0	
SU	73,0	69,9		73,2	70,1	n.s.
gliklazid MR	68,8	55,25		65,6	61,0	n.s.
glimepirid	7,53	12,6		6,5	5,6	n.s.
glibenklamid	1,08	0,7		0,4	1,1	n.s.
glipizid	0	0		0	0,6	n.s.
gliquidon	2,15	0,7		0	1,1	n.s.
DPP4i	15,05	20,28		21,7	18,1	n.s.
TZD	0	0		0,4	0	n.s.
GLP1Ra	1,08	0		2,5	1,1	n.s.
SGLT2i	0	3,5		1,4	0,6	n.s.
INZ	6,5	9,1		0,4	6,2	0,001

ACEI – inhibitory ACE GLP1Ra – agonisty GLP1 receptorov BMI – index telesnej hmotnosti CaA – kalciové antagonisty CMP – cievná mozgová príhoda DM2T – diabetes mellitus 2. typu DPP4i – inhibitory DPP4 FIP – fibrilácia predsieni GF – glomerulárna filtrácia podľa CKD-EPI IM – infarkt myokardu INZ – inzulín SGLT2i – inhibitory SGLT2 kotransportu MET – metformín NPDR – neproliferatívna diabetická retinopatia PDR – proliferatívna diabetická retinopatia SU – sulfonylurea SZ – srdcové zlyhávanie TKD – diastolický krvný tlak TKS – systolický krvný tlak TZD – tiazolidíndióny UACR – pomer albumínu a kreatinínu v moči

< 7 %, a tiež v telesnej hmotnosti, BMI, obvode pása, systolickom krvnom tlaku, HbA_{1c}, HDL-C, triglyceridoch a ALT, ktoré boli vyššie v podsúbore pacientov s HbA_{1c} > 9 %. Vo výskyte komplikácií boli rozdiely vo výskyte dyslipidémie, ktorá bola častejšia u pacientov s HbA_{1c} > 9 % a cievnaj mozgovej príhody (CMP), ktorá bola častejšia u pacientov s HbA_{1c} < 7 %. V antihypertenznej a hypolipidemickj liečbe a ani vo výbere antidiabetickej liečby neboli zistené významné rozdiely.

Diskusia

Štúdia DiaSTATUS-2 bola randomizovaná, multicentrická, neintervenčná, prierezová, retrospektívna, štúdia, cieľom ktorej bolo zistiť stav glykemickj kontroly v čase intenzifikácie predošlej liečby metformínom v monoterapii a najčastejši výber skupiny antidiabetik v čase intenzifikácie. Prebiehala v bežnej klinickej praxi na diabetologických ambulanciách naprieč Slovenskom s vyváženým zastúpením jednotlivých krajov. Paralelnou otázkou bolo zistiť, či sa tieto parametre líšia s ohľadom na prítomnosť kardiovaskulárneho ochorenia, hodnotu HbA_{1c} a trvanie DM2T v čase intenzifikácie.

Klinická inercia pri intenzifikácii liečby metformínom

Podľa viacerých prospektívnych štúdií u pacientov s DM1T aj DM2T, ktoré dokumentovali tzv. legacy efekt, rozhoduje o prognóze pacienta najmä úroveň glykemickj kontroly počas prvých desať rokov [7,32]. Ideálnym postupom u väčšiny pacientov s DM2T by preto mala byť čo naj-

včasnjšia diagnóza ochorenia a liečba s dosiahnutím čo najtesnejšej glykemickj kontroly počas tohto obdobia. V prospech uvedeného postupu hovorí aj skutočnosť, že vo včasných štádiách DM2T sa dá intenzívna kontrola dosiahnuť pomerne ľahko, dlhšie pretrváva a spája sa s redukcíou rizika mikrovaskulárnych aj makrovaskulárnych komplikácií [8,10,11,28,33]. Podľa referenčných terapeutických odporúčaní ADA/EASD sa liečba začína úpravou režimu a diéty a ako iniciálna farmakologická liečba sa naďalej preferuje liečba metformínom [6,21]. Následná intenzifikácia liečby metformínom sa obvykle odporúča pri HbA_{1c} > 6,5–7,0 %, pričom do úvahy prichádzajú prakticky všetky skupiny farmák, s preferenciou výberu s ohľadom na individuálny terén pacienta, prítomnosť komplikácií a komorbidít, SPC jednotlivých prípravkov a znenie príslušných indikačných obmedzení, ktoré platia v príslušnej krajine [27]. K intenzifikácii sa odporúča pristúpiť, ak predošlá liečba v trvaní do 3 (6) mesiacov nevedla k dosiahnutiu stanovených cieľov liečby [6,21].

DM2T je jedným z typických ochorení, pre ktoré je charakteristická nielen horšia adherencia a kompliance pacienta, ale aj klinická inercia lekára, a to nielen pri iniciácii liečby inzulínom, ale aj pri začatí ochorenia a intenzifikácii skorších stupňov liečby vrátane liečby metformínom [3,18,19]. Táto skutočnosť sa nepochybne podieľa aj na fakte, že cieľové hodnoty HbA_{1c} sa dlhodobo dosahujú u < 50 % pacientov s DM2T [4,9,20]. Podľa rôznych autorov, priemerná hodnota HbA_{1c} v čase intenzifikácie liečby pridaním iného perorálneho antidiabetika

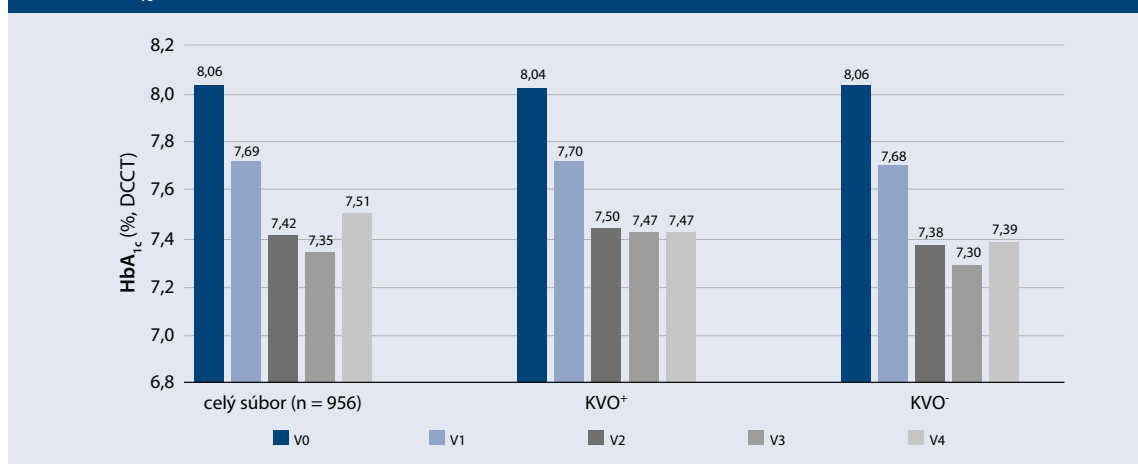
(PAD) alebo inzulínu pri predošlej liečbe jedným PAD predstavovala 8,7 %, pri intenzifikácii z dvojkombinácie PAD 9,1 % a pri intenzifikácii z trojkombinácie PAD až 9,7 % s mediánom času do intenzifikácie 1,6–7,2 rokov [4,17,19]. Pri predošlej monoterapii metformínom súvisel kratší medián času do intenzifikácie liečby s vyššou hladinou HbA_{1c} [11,30]. V roku 2018 bola publikovaná retrospektívna štúdia na populácii pacientov s DM2T v Nemecku a Spojenom kráľovstve (UK) na vzorke 10 256 pacientov, u ktorých bola v rokoch 2011–2014 intenzifikovaná liečba metformínom pridaním druhého antidiabetika [18]. Priemerná hodnota HbA_{1c} v čase intenzifikácie predstavovala 8,68 ± 1,8 %, pričom v nemeckej populácii sa jednalo o priemernú hodnotu 7,91 % a v populácii UK 9,02 %. Priemerná doba od diagnózy DM2T k intenzifikácii liečby predstavovala 3,37, resp. 3,29 roka [18]. Podľa výsledkov štúdie DiaSTATUS-2 v populácii slovenských ambulantných pacientov s DM2T bola priemerná hodnota HbA_{1c} v čase intenzifikácie 8,06 ± 0,98 %, teda podobná ako v nemeckej populácii, ale nižšia než v populácii z UK. Priemerné trvanie od diagnózy DM2T k času intenzifikácie však bolo dlhšie a predstavovalo 6,5 ± 5,1 rokov, pričom už viac ako rok pred intenzifikáciou sa hodnoty HbA_{1c} pohybovali v priemere > 7,35 % (graf 1). To poukazuje na pomerne dlhé váhanie a teda významnú klinickú inerciu v praxi diabetologických ambulancií pri intenzifikácii liečby už v štádiu nedostatočnej glykemickej kontroly metformínom. Na oneskorenú intenzifikáciu liečby metformínom, keď hodnoty HbA_{1c} pri ktorých bola indikovaná intenzifikácia pretrvávali viac ako 12 mesiacov, však poukázali aj iné práce [8,30,31,33,34]. Táto skutočnosť je podobne ako nedostatočná adhérenca pacienta k liečbe významným faktorom ovplyvňujúcim medicínsku aj ekonomickú efektívnosť výsledkov liečby, a touto problematikou je preto potrebné sa systematicky zaoberať. Až > 50 % pacientov s DM2T celosvetovo totiž nedosa-

huje ciele glykemickej kontroly [5,9,20]. Viaznuca intenzifikácia, resp. up-titrácia liečby predlžuje expozíciu pacienta zlej metabolickej kontrole, čo vedie k zvýšeniu rizika rozvoja komplikácií a predčasného úmrtia [3,16,31,33,34].

Výber druhého antidiabetika do kombinácie k metformínu a prítomnosť/nepítomnosť kardiovaskulárneho ochorenia (KVO⁺/KVO⁻)

Výber farmaka do druhej línie liečby, t. j. do kombinácie s metformínom sa odporúča voliť podľa charakteristik pacienta a viacerých faktorov, medzi ktoré patrí najmä prítomnosť kardiovaskulárneho ochorenia (KVO⁺) alebo chronického renálneho ochorenia (CKD⁺), minimalizácia rizika hypoglykémie, prírastku na hmotnosti, optimalizácia adhérencie a tiež ekonomický aspekt liečby [6]. Prítomnosť, teda KVO⁺ bola v štúdiu DIASTATUS-2 hodnotená ako kompozit výskytu ICHS, IM, CMP, SZ a FiP. Aspoň jeden z týchto nálezov malo 30,9 % pacientov a 69,1 % pacientov bolo KVO⁻. Pre porovnanie, v priemernej populácii slovenských pacientov s DM2T malo KVO⁺ 36,7 %, resp. 37 % pacientov [22,23]. Pacienti s KVO⁺ boli v porovnaní s pacientmi s KVO⁻ starší a mali vyšší vek v dobe diagnózy diabetu. V čase zberu údajov ochorenie u nich trvalo dlhšie, mali nižšiu telesnú hmotnosť, nižší BMI ako aj obvod pása. Významne vyššia bola hodnota UACR, sérového kreatinínu, AST, GMT a LDL-C. Pacienti s KVO⁺ mali tiež vyšší výskyt NPDR, neuropatie, hypertenzie, dyslipidémie a častejšie užívali statíny, ACEI, CaA, diuretiká, antiagreganciá a antikoagulanciá. Priemerná hodnota HbA_{1c} v čase intenzifikácie liečby ako aj priemerné predchádzajúce hodnoty HbA_{1c} zo štyroch období pred intenzifikáciou sa medzi KVO⁺ a KVO⁻ nelíšili. Pri výbere druhého farmaka boli najčastejšie využívané farmaká na báze sulfonylurey (SU), nasledované DPP4i a inzulínom. U pacientov s KVO⁻, ktorých bolo takmer 69,1 %, je tento výber, kde preferovaným prípravkom na báze sulfonylurey bol

Graf 1 | HbA_{1c} v čase intenzifikácie (V0) a v predchádzajúcom období (V1 až V4)



KVO⁺ – pacienti s prítomným kardiovaskulárnym ochorením KVO⁻ – pacienti bez kardiovaskulárneho ochorenia V0 – hodnota v čase intenzifikácie V1 až V4 – hodnoty v predošlých návštevách vykonávaných v 3–6 mesačných intervaloch

Gliklazid MR, možno považovať za adekvátny. Gliklazid MR je efektívny, má potvrdený benefit na mikrovaskulárne komplikácie a rizikom hypoglykémie a prírastku na hmotnosti je porovnateľný s DPP4i, a je tak pri liečbe sulfonylureou preferovanou voľbou aj v iných krajinách a vo viacerých terapeutických odporúčaníach [21]. Na druhej strane, u pacientov s KVO⁺, ktorých bolo 30,9 %, nebol v porovnaní s KVO⁻ zistený žiaden zásadný rozdiel vo výbere farmakoterapie, vrátane kardioprotektívnych SGLT2i a GLP1Ra, hoci sa ich preferencia odporúča [2,6,21,25,35]. Kým použitie SGLT2i do dvojkombinácie s metformínom je na Slovensku ešte stále limitované znením indikačných obmedzení (IO), minimálne sa využívajú aj GLP1Ra, hoci IO takúto voľbu umožňuje [27]. Naopak, aj v skupine KVO⁺ sa stále veľmi často do dvojkombinácie používala sulfonylurea, ktorej kardiovaskulárna bezpečnosť (s výnimkou Gliklazidu MR) je predmetom diskusií [6]. V štúdií DIASTATUS-2 spomedzi prípravkov sulfonylurey však aj tu dominoval Gliklazid MR (graf 2), ktorý má EBM (Evidence-Based Medicine) potvrdenú kardiovaskulárnu bezpečnosť a renálny benefit [1]. Pre porovnanie, v nemecko-anglickej štúdií Khnuti et al [18] z roku 2018, ktorá nerozlišovala medzi KVO⁺ a KVO⁻ bola rovnako najčastejšou voľbou kombinácia metformín + sulfonylurea (40,9 %) nasledovaná kombináciou metformín + DPP4i (30,7 %), pričom až 12,5 % pacientov prešlo z metformínu na monoterapiu SU a až 10,1 % na monoterapiu DPP4i. V našej štúdií liečbu metformínom ukončilo v priemere iba 5,5 % pacientov a hoci sulfonylurea mala vyšší podiel a DPP4i nižší podiel, v rámci sulfonylurey dominoval podielom 85,5 % Gliklazid MR. Keďže

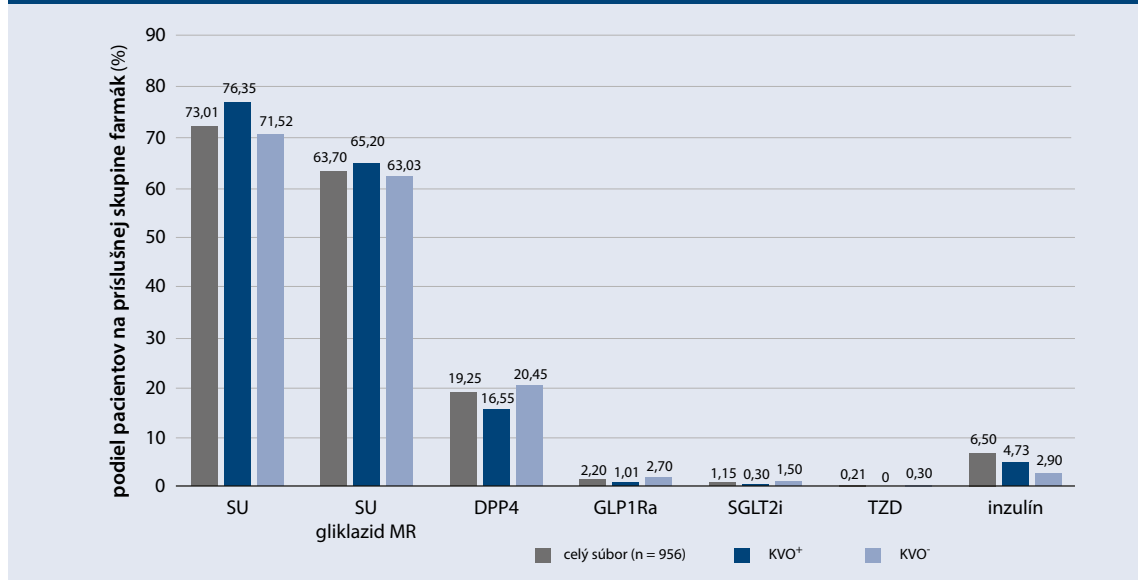
podľa výsledkov štúdie NEFRITI-II [22] sa výskyt aj mortalita u pacientov s DM2T a KVO⁺ na Slovensku javia vyššie, než uvádza literatúra, v zmysle EBM a najnovších názorov na liečbu považujeme za veľmi dôležitý predpoklad pre zlepšenie morbiditno-mortalitných výsledkov liečby našich pacientov najmä sprístupnenie SGLT2i do skorších línií liečby, a tiež častejšie využívanie GLP1Ra, a to aspoň u pacientov s KVO⁺.

Výber druhého antidiabetika do kombinácie k metformínu podľa hladiny HbA_{1c}

Podľa výsledkov štúdie DiaSTATUS-2 predstavoval podiel pacientov, u ktorých sa k intenzifikácii liečby pristúpilo už pri hodnotách HbA_{1c} < 7 % iba 9,73 % pacientov. Naopak, až u 14,9 % pacientov sa k intenzifikácii pristúpilo až pri hodnote HbA_{1c} > 9 %. Najčastejšie (27,6 % pacientov) sa k intenzifikácii pristupovalo pri hodnotách HbA_{1c} v rozmedzí 7,5–8 % (graf 3).

Pacienti, u ktorých sa liečba intenzifikovala až pri hodnotách > 9 % boli, v porovnaní s pacientmi, u ktorých sa liečba intenzifikovala pri HbA_{1c} < 7 %, významne mladší, mladší boli aj v čase zistenia DM2T, ochorenie u nich trvalo kratšie, mali vyššiu telesnú hmotnosť a BMI. Mali tiež vyšší systolický krvný tlak, vyššiu hladinu ALT, vyšší HDL-C, vyššie triglyceridy, nižší index HDL/TAG a vyššie hodnoty HbA_{1c} v čase intenzifikácie aj vo všetkých predchádzajúcich odberoch. Mali tiež častejši výskyt arteriovej hypertenzie a dyslipidémie. Títo pacienti sa tak napriek nižšiemu veku a kratšiemu trvaniu diabetu javili ako „viac chorí“ s vyšším KV-rizikom. Vo výskytke mikrovaskulárnych komplikácií ani sledovaných kardiovas-

Graf 2 | Výber druhého PAD, GLP1Ra alebo inzulínu do kombinácie k metformínu a prítomnosť KVO



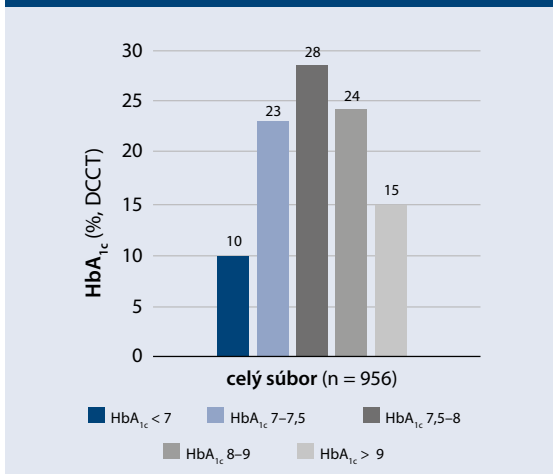
DPP4i – inhibitory dipeptidylpeptidázy 4 GLP1Ra – agonisty GLP1 receptorov INZ – inzulín SGLT2i – inhibitory SGLT2 kotransportu SU – sulfonylurea TZD – tiazolidindióny

KVO⁺ – pacienti s prítomným kardiovaskulárnym ochorením KVO⁻ – pacienti bez kardiovaskulárneho ochorenia VO – hodnota v čase intenzifikácie V1 až V4 – hodnoty v predošlých návštevách vykonávaných v 3–6 mesačných intervaloch

kulárných (výskyt CMP bol dokonca nižší) a onkologických ochorení sa však významne nelíšili od pacientov, u ktorých sa intenzifikácia začala už pri hodnotách do 7 %. Rovnako, spektrum antidiabetickej liečby pridanej k metformínu sa s výnimkou inzulínu, ktorý bol u pacientov s $HbA_{1c} > 9\%$ používaný častejšie, nelíšilo od výberu u pacientov, u ktorých sa intenzifikácia začínala už pri $HbA_{1c} < 7\%$ (graf 4). Ak sa porovnávala skupina pacientov, u ktorých sa intenzifikácia začínala v rozsahu $HbA_{1c} 7-7,5\%$ vs $> 9\%$, pretrvával rozdiel v hmotnosti, BMI,

HDL-C, TAG a pomere HDL/TAG ako aj častejšom výskyte dyslipidémie. Pri porovnaní podskupín s $HbA_{1c} 7,5-8,0\%$ a $> 9\%$ bol významný rozdiel vo vyšších hodnotách ALT, GMT, celkového cholesterolu, TAG a nižšieho podielu HDL/TAG a vyššieho výskytu dyslipidémie. Napokon, pri porovnaní podskupiny s $HbA_{1c} 8,0-9,0\%$ a podskupiny s $HbA_{1c} > 9\%$ bol významný rozdiel vo vyšších hodnotách celkového a HDL-C, TAG a nižšieho podielu HDL/TAG a vyššieho výskytu dyslipidémie. Najčastejším rozdielom u pacientov, u ktorých sa intenzifikácia začínala pri vyšších hodnotách, bol teda častejší výskyt dyslipidémie, nižší podiel HDL/TAG a telesná hmotnosť, čo by mohlo poukazovať na vyššiu inzulínovú rezistenciu s kratším trvaním adekvátnej glykemickej kontroly na monoterapii metformínom a teda, že pacientom s týmito znakmi je potrebné venovať zvýšenú pozornosť, nakoľko je pri nich zrejme vyššia miera klinickej inercie.

Graf 3 | HbA_{1c} v čase intenzifikácie (V0) a v predchádzajúcom období (V1 až V4)

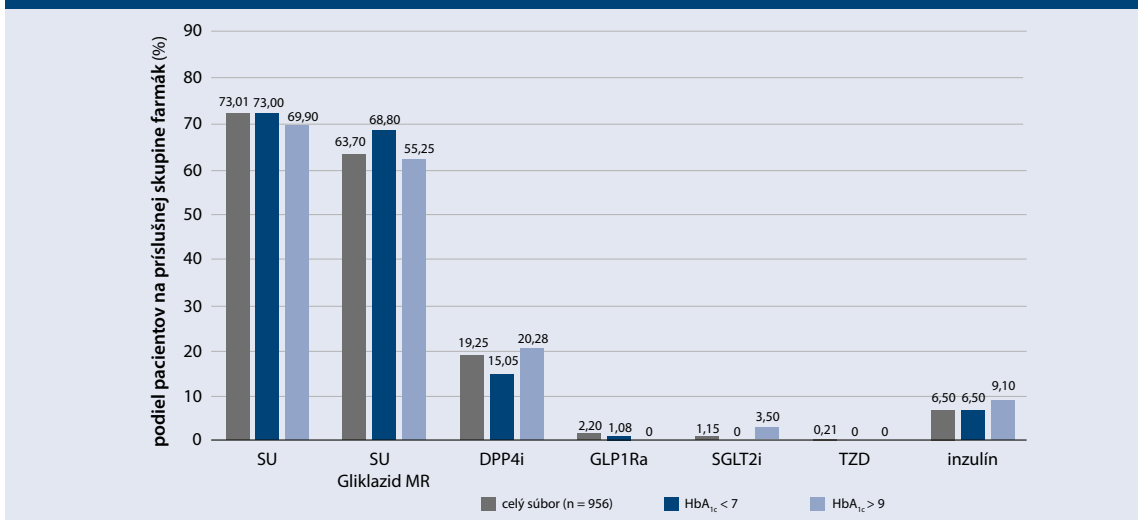


KVO⁺ – pacienti s prítomným kardiovaskulárnym ochorením
KVO⁻ – pacienti bez kardiovaskulárneho ochorenia
V0 – hodnota v čase intenzifikácie
V1 až V4 – hodnoty v predošlých návštevách vykonávaných v 3–6 mesačných intervaloch

Výber druhého antidiabetika do kombinácie k metformínu podľa trvania DM2T

Pacienti u ktorých došlo k intenzifikácii liečby do 3 rokov od začiatku ochorenia, sa oproti pacientom, u ktorých obdobie od diagnózy DM2T k intenzifikácii liečby metformínom do dvojkombinácie trvalo > 9 rokov, odlišovali významne nižším vekom, vyšším vekom v čase zistenia DM2T a kratším trvaním DM2T. Mali vyššiu hmotnosť, vyšší TKs, vyššie hodnoty HbA_{1c} . Z komplikácií mali nižší výskyt NPDR, neuropatie, artériovej hypertenzie, ICHS, mali nižší kreatinín v sére, čo zrejme súviselo s výrazne kratším trvaním DM2T, a boli tiež v menšom podiele liečení statínom, fibrátom, antiagregačnou aj anti-koagulačnou liečbou. Pacienti u ktorých sa k intenzifikácii pristúpilo skôr, boli teda obéznejší, mali horšiu

Graf 4 | Výber druhého PAD, GLP1Ra alebo inzulínu do kombinácie k metformínu podľa HbA_{1c}



DPP4i – inhibítory dipeptidylpeptidázy 4 **GLP1Ra** – agonisty GLP1 receptorov **INZ** – inzulín **SGLT2i** – inhibítory SGLT2 kotransportu **SU** – sulfonyl-urea **TZD** – tiazolidindióny

KVO⁺ – pacienti s prítomným kardiovaskulárnym ochorením **KVO⁻** – pacienti bez kardiovaskulárneho ochorenia **V0** – hodnota v čase intenzifikácie
V1 až V4 – hodnoty v predošlých návštevách vykonávaných v 3–6 mesačných intervaloch

glykemickú kontrolu ako aj horšiu kontrolu systolického krvného tlaku. Tieto faktory boli zrejme aj vedúcimi pri rozhodovaní o skoršej intenzifikácii. Vo výbere antidiabetickej liečby sa však okrem menej častého využívania inzulínu prakticky nelíšili od pacientov s dlhším trvaním DM2T v čase intenzifikácie liečby metformínom.

Súhrn

Štúdia DIASTATUS-2 bola randomizovaná, multicentrická, neintervenčná, prierezová, retrospektívna štúdia u pacientov s diabetes mellitus 2. typu (DM2T), cieľom ktorej bolo zistiť stav glykemickej kontroly v čase intenzifikácie predošlej liečby metformínom v monoterapii a najčastejší výber druhej skupiny antidiabetík do kombinácie v čase intenzifikácie, v bežnej klinickej praxi na diabetologických ambulanciách naprieč Slovenskom, s vyváženým zastúpením jednotlivých krajov. Paralelnou otázkou bolo zistiť, či sa tieto parametre líšia s ohľadom na prítomnosť kardiovaskulárneho ochorenia, hodnotu HbA_{1c} a trvanie DM2T. Podobne ako v iných krajinách, štúdia poukázala na významnú klinickú inerciu pri intenzifikácii liečby metformínom. Priemerná hodnota HbA_{1c} v čase intenzifikácie predstavovala HbA_{1c} 8,06 ± 0,98 %, pričom už viac ako rok pred intenzifikáciou sa hodnoty HbA_{1c} pohybovali v priemere > 7,35 %. Pri výbere druhého farmaka boli najčastejšie využívané farmaká na báze sulfonylurey, nasledované DPP4i a inzulínom. U pacientov s KVO⁻, ktorých bolo takmer 69,1 % je tento výber adekvátny, obzvlášť keď jednoznačne preferovaným prípravkom na báze sulfonylurey bol Gliklazid MR, ktorý je rizikom hypoglykémie a prírastku na hmotnosti porovnateľný s DPP4i a je tak pri liečbe sulfonylureou preferenčnou voľbou aj v iných krajinách a vo viacerých terapeutických odporúčaníach. Na druhej strane, u pacientov s KVO⁺, ktorých bolo 30,9 %, nebol v porovnaní s KVO⁻ zistený žiaden zásadný rozdiel vo výbere farmakoterapie, vrátane kardioprotektívnych SGLT2i a GLP1Ra, hoci sa ich preferencia odporúča. Kým použitie SGLT2i do dvojkombinácie s metformínom je ešte stále limitované znením indikačných obmedzení (IO), minimálne sa využívajú aj GLP1Ra hoci IO takúto voľbu umožňuje. Naopak, aj v skupine KVO⁺ sa stále veľmi často do dvojkombinácie používala sulfonylurea, ktorej kardiovaskulárna bezpečnosť (s výnimkou Gliklazidu MR) je predmetom diskusií. V štúdiu DIASTATUS-2 spomedzi prípravkov sulfonylurey aj tu dominoval Gliklazid MR, ktorý má EBM potvrdenú kardiovaskulárnu bezpečnosť a renálny benefit. Štúdia DIASTATUS-2 poukázala najmä na pretrvávajúcu klinickú inerciu, ktorá je podobne ako adherencia pacienta k liečbe významným faktorom ovplyvňujúcim medicínsku aj ekonomickú efektívnosť výsledkov liečby a to nielen u nás, ale aj vo svete. Touto problematikou je preto potrebné sa systematicky zaoberať.

Literatúra

1. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0802987>>.

2. [American Diabetes Association]. Pharmacologic Approaches to Glycemic Treatment: Standards of Medical Care in Diabetes. 2018 *Diabetes Care* 2018; 41(Suppl 1): S73–S85. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc18-S008>>.
3. Brown JB1, Conner C, Nichols GA. Secondary Failure of Metformin Monotherapy in Clinical Practice. *Diabetes Care* 2010; 33(3): 501–506. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc09-1749>>.
4. Calvert MJ, McManus RJ, Freemantle N et al. Management of type 2 diabetes with multiple oral hypoglycaemic agents or insulin in primary care: retrospective cohort study. *Br J Gen Pract* 2007; 57(539): 455–460
5. Carls G, Huynh J, Tuttle E et al. Achievement of Glycated Hemoglobin Goals in the US Remains Unchanged Through 2014. *Diabetes Ther* 2017; 8(4): 863–873. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s13300-017-0280-5>>.
6. Davies MJ, D'Alessio DA, Walter JF et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes, 2018. A consensus report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2018; 61(12): 2461–2498. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.1007/s00125-018-4729-5>>.
7. [Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (EDIC) Study Research Group]. Intensive diabetes treatment and cardiovascular outcomes in type 1 diabetes: the DCCT/EDIC Study 30-year follow-up. *Diabetes Care* 2016; 39(5): 686–693. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.2337/dc15-1990>>.
8. Desai U, Kirson NY, Kim J et al. Time to Treatment Intensification After Monotherapy Failure and Its Association With Subsequent Glycemic Control Among 93,515 Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2018; 41(10): 2096–2104. Dostupné z DOI: <<https://doi.org/10.2337/dc17-0662>>.
9. Esposito K, Chiodini P, Bellastella G et al. Proportion of patients at HbA1c target <7% with eight classes of antidiabetic drugs in type 2 diabetes: systematic review of 218 randomized controlled trials with 78 945 patients. *Diabetes Obes Metab* 2012; 14(3): 228–233. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01512.x>>.
10. Folse HJ, Mukherjee J, Sheehan JJ et al. Delays in treatment intensification with oral antidiabetic drugs and risk of microvascular and macrovascular events in patients with poor glycaemic control: an individual patient simulation study. *Diabetes Obes Metab* 2017; 19(7): 1006–1013. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12913>>.
11. Fu AZ, Qiu Y, Davies MJ et al. Treatment intensification in patients with type 2 diabetes who failed metformin monotherapy. *Diabetes Obes Metab* 2011; 13(8): 765–769. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/j.1463-1326.2011.01405.x>>.
12. Cathelineau G, de Champvallins M, Bouallouche A et al. Management of newly diagnosed non-insulin-dependent diabetes mellitus in the primary care setting: effects of 2 years of gliclazide treatment—the diadem study. *Metabolism* 1997; 46(12 Suppl 1): 31–34. Dostupné z DOI: <[https://doi.org/10.1016/S0026-0495\(97\)90314-0](https://doi.org/10.1016/S0026-0495(97)90314-0)>.
13. Harris MI, Klein R, Welborn TA et al. Onset of NIDDM occurs at least 4–7 yr before clinical diagnosis. *Diabetes Care* 1992; 15(7): 815–819.
14. Hillier TA, Pedula KL. Characteristics of an Adult Population With Newly Diagnosed Type 2 Diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24(9): 1522–1527.
15. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0806470>>.
16. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB et al. Management of hyperglycaemia in type 2 diabetes: a patient-centered approach. Position statement of the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Diabetologia* 2012; 55(6): 1577–1596. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-012-2534-0>>.
17. Jones S, Benroubi M, Castell C et al. Characteristics of patients with type 2 diabetes mellitus initiating insulin therapy: baseline data from the INSTIGATE study. *Curr Med Res Opin* 2009; 25(3): 691–700. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007990902739669>>.

18. Khunti K, Godce TR, Medina J et al. Patterns of glycaemic control in patients with type 2 diabetes mellitus initiating second-line therapy after metformin monotherapy: Retrospective data for 10256 individuals from the United Kingdom and Germany. *Diabetes Obes Metab*. 2018; 20(2): 389–399. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.13083>>.
19. Khunti K, Wolden ML et al. Clinical Inertia in People With Type 2 Diabetes. A retrospective cohort study of more than 80,000 people. *Diabetes Care* 2013; 36(11): 3411–3417. <<http://dx.doi.org/10.2337/dc13-0331>>.
20. Liebl A, Mata M, Eschwège E. [ODE-2 Advisory Board]. Evaluation of risk factors for development of complications in Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45(7): 523–528. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-002-0863-0>>.
21. Martinka E, Tkáč I, Mokáň M. Interdisciplinárne štandardy diagnostiky a liečby diabetes mellitus, jeho komplikácií a najvýznamnejších sprievodných ochorení. *Forum Diab* 2018; 7(2 Suppl 1): S5–S153.
22. Martinka E. Kardiovaskulárna morbidita a mortalita pacientov s diabetes mellitus 2. typu na Slovensku. Výsledky štúdie NEFRITI II. Edukačný portál SDiA 2019. Dostupné z WWW: <<http://lekar.sdia.sk/sdia-lekarske-profesne-zdruzenie-aktuality/170/kardiovaskularna-morbidita-a-mortalita-pacientov-s-diabetes-mellitus-2-typu-na-slovensku-vysledky-studie-nefriti-ii/>>.
23. Martinka E. Spektrum liečby a využívanie kardioprotektívnych molekúl u pacientov s diabetes mellitus 2. typu s prítomným kardiovaskulárnym ochorením na Slovensku. Výsledky štúdie NEFRITI II. Edukačný portál SDiA 2019. Dostupné z WWW: <<http://lekar.sdia.sk/sdia-lekarske-profesne-zdruzenie-aktuality/177/spektrum-liecby-a-vyuzivanie-kardioprotektivnych-molekul-u-pacientov-s-diabetes-mellitus-2-typu-s-pritomnym-kardiovaskularnym-ochorenim-na-slovensku-vysledky-studie-nefriti-ii/>>.
24. Martinka E, Plichtová M, Davani A et al. Charakteristiky pacientov s novodiagnostikovaným diabetes mellitus 2. typu na Slovensku. Výsledky prieskumu DiaSTATUS. *Diab Obez* 2018; 18(36): 9, 11–19.
25. Marso SP, Daniels GH et al. Liraglutide and Cardiovascular Outcomes in Type 2 Diabetes *N Engl J Med* 2016; 375: 311–322. Dostupné z WWW: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1603827>>.
26. NCZI. Činnosť kardiologických ambulancií v SR 2016. Dostupné z WWW: <<http://www.nczisk.sk/Documents/publikacie/2016/sp1705.pdf>>.
27. MZ SR. Zoznam kategorizovaných liekov 1. 5. 2019–31. 5. 2019. Dostupné z WWW: <<http://www.health.gov.sk/Clanok?lieky201905>>.
28. Paul SK, Klein K, Thorsted BL et al. Delay in treatment intensification increases the risks of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2015; 14: 100. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1186/s12933-015-0260-x>>.
29. Ponto KA, Koenig J, Peto T et al. Prevalence of Diabetic Retinopathy in Screening-Detected Diabetes Mellitus: Results From the Gutenberg Health Study (GHS). *Diabetologia* 2016; 59(9): 1913–1919. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s00125-016-4013-5>>.
30. Rajpathak SN, Rajgopalan S, Engel SS. Impact of time to treatment intensification on glycemic goal attainment among patients with type 2 diabetes failing metformin monotherapy. *J Diabetes Complications* 2014; 28(6): 831–835. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jdiacomp.2014.06.004>>.
31. Strain WD, Cos X, Hirst M et al. Time to do more: Addressing clinical inertia in the management of type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2014; 105(3): 302–312. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2014.05.005>>.
32. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS). VIII. Study design, progress and performance. *Diabetologia* 1991; 34(12): 877–890.
33. Watson L, Das R, Farquhar R et al. Consequences of delaying treatment intensification in type 2 diabetes: evidence from a UK database. *Curr Med Res Opin* 2016; 32(9): 1465–1475. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1185/03007995.2016.1157462>>.
34. Zafar A, Davies M, Azhar A et al. Clinical inertia in management of T2DM. *Prim Care Diabetes* 2010; 4(4): 203–207. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.pcd.2010.07.003>>.
35. 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. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1504720>>.