

# ALGORITMUS LIEČBY DIABETES MELLITUS 2. TYPU 2011 V KLINICKEJ PRAXI

*Uličiansky V.<sup>1</sup>, Schroner Z.<sup>2</sup>, Galajda P.<sup>3</sup>, Mokáň M.<sup>3</sup>, Némethyová Z.<sup>4</sup>*

<sup>1</sup> Via medica, s.r.o., Košice

<sup>2</sup> SchronerMED, s.r.o., Košice

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

<sup>4</sup> Dia centrum plus, s.r.o., Bratislava

## SÚHRN

Tvár diabetes mellitus sa neustále mení. Naše vedecké poznatky narastajú exponenciálne. Veľké klinické štúdie s dobrým dizajnom poskytli presvedčivé dôkazy, že vhodnou liečbou môže byť zmenené riziko diabetu. Dobrá glykemická kontrola je základným pilierom manažmentu diabetu. Tento algoritmus je založený na personalizovanom terapeutickom prístupe k diabetu 2. typu a poskytuje lekárovi vhodný výber na individualizáciu a optimalizáciu starostlivosti s pohľadom na dlhodobú kontrolu glykémie a zníženie komplikácií diabetu a kardiovaskulárneho rizika.

*KLÚČOVÉ SLOVÁ:* diabetes mellitus 2. typu, glykemická kontrola, terapeutický algoritmus, personalizovaný prístup.

## SUMMARY

The face of diabetes mellitus is forever changing. Our scientific knowledge increases exponentially. Large, well-design clinical trials have provided convincing evidence that the risk of diabetes mellitus can be altered by appropriate treatment. Good glycaemic control is the cornerstone of diabetes management. This algorithm is based on a personalized therapeutic approach to type 2 diabetes and offer physicians the appropriate selection to individualise and optimise care with a view to sustained control of blood glucose and reduction of diabetes complications and cardiovascular risk.

*KEY WORDS:* type 2 diabetes mellitus, glycaemic control, treatment algorithm, personalized approach.

## ÚVOD

V súčasnosti nie je v medicíne odbor, ktorý by neprinášal každý deň nové a nové poznatky. Diabetológia patrí medzi tie najintenzívnejšie, čo sa týka nových vedeckých objavov, závažných záverov, rýchlo vznikajúcich a meniacich sa odporúčaní a hlavne rýchlo napredujúcich zmien v liečbe a medicínskej starostlivosti o diabetického pacienta (1). Aktualizovaný algoritmus liečby diabetes mellitus 2. typu 2011 sa snaží odrážať dynamické zmeny v klinickom prístupe k pacientovi s diabetes mellitus (DM) v každodennej praxi.

## ALGORITMUS – ZÁKLADNÉ POJMY

Algoritmus je presná postupnosť krokov a inštrukcií, ktorá vedie k zvládnutiu určitej činnosti. *Medicínsky* zameraný algoritmus predstavuje konsenzus odporúčaných vyšetrení, či liečebných postupov so snahou dosiahnutia prehľadnosti a komplexnosti uvedenej problematiky.

V klinickej praxi sa najčastejšie používajú diagnostické a terapeutické algoritmy. Terapeutické algoritmy obsahujú aj údaje, ktoré majú význam pre výber konkrétneho lieku a ciele, ktoré je vhodné dosiahnuť (2-4).

Algoritmy v súčasnosti vychádzajú z medicíny dôkazov (*Evidence-Based Medicine* - EBM). EBM predstavuje systematický prístup k riešeniu klinických problémov na základe spojenia aktuálneho najlepšieho vedeckého dôkazu s klinickou skúsenosťou a hodnotami pacienta.

Lekár v praxi na základe klinickej skúsenosti získava a interpretuje údaje z anamnézy, fyzikálneho vyšetrenia, diagnostických testov a pod. Hodnotí základné ochorenie, komorbiditu, ale aj sociálnu situáciu. Formuluje klinický problém.

Zo širšieho pohľadu EBM zahŕňa princípy a metódy, ktoré majú zabezpečiť, aby populačne zamerané zdravotné prístupy a individuálne medicínske rozhodnutia boli v čo najväčšej miere v súlade s dôkazmi o účinnosti a prospešnosti. EBM poskytuje hierarchiu dôkazov pre klinické rozhodovanie. Samotné vedecké dôkazy nie sú dostatočné na klinické rozhodnutie. Pri rozhodovaní je nutné brať do úvahy účinnosť, prospešnosť a riziko, komplikácie, finančné náklady spojené s alternatívnymi stratégiami, hodnoty pacienta.

Pri tvorbe algoritmov a klinických odporúčaní (guidelines) má klinický význam hierarchia dôkazov EBM (5,6,7). Hladina dôkazov EBM podľa Scottish Intercollegiate Guidelines Network je zoradená od 1++ až po 4 s klesajúcou silou výpovednej hodnoty. Hladina dôkazu 1++ je založená na kvalitných metaanalýzach, systematickom zhodnotení randomizovaných klinických štúdií (RKŠ) alebo RKŠ s nízkym rizikom predpojatosti. Podľa dôkazových materiálov a ich hladín dôkazu sa udáva stupeň odporúčania medicíny dôkazov písmenami A až D (tab 1).

Tab. 1  
STUPEŇ ODPORÚČANIA PODEA MEDICÍNY DŮKAZOV (EBM)

Stupeň	Typ dôkazu
<b>A</b>	* najmenej jedna metaanalýza, systematický prehľad alebo randomizovaná klinická štúdia 1++, priamo aplikovateľné na cieľovú populáciu alebo
	* dôkazy založené na štúdiách 1+ priamo aplikovateľných na cieľovú populáciu a vykazujúcich konzistenciu výsledkov
<b>B</b>	* dôkaz pozostáva zo štúdií 2++ priamo aplikovateľných na cieľovú populáciu a vykazujúcich konzistenciu výsledkov alebo
	* dôkazy extrapolované zo štúdií 1++ alebo 1+
<b>C</b>	* dôkaz pozostáva zo štúdií 2++ priamo aplikovateľných na cieľovú populáciu a vykazujúcich konzistenciu výsledkov alebo
	* dôkazy extrapolované zo štúdií 2+
<b>D</b>	* hladina dôkazov 3 alebo 4, alebo
	* dôkazy extrapolované zo štúdií 2+

Najvyššia spoľahlivosť, či istota odporúčania je pri stupni A. Stupeň odporúčania je vo vzťahu ku hladine dôkazu, na ktorom je odporúčanie založené, ale nie vždy odráža jeho klinický význam. Niektoré odporúčania medzinárodných spoločností sú založené na princípoch hodnotenia typu dôkazov EBM (10-12), iné sú založené prevažne na konsenze expertov (9, 22).

V niektorých prípadoch získavanie dôkazov z kontrolovaných randomizovaných štúdií je na tenkom ľade. Mnohé oblasti klinickej starostlivosti sú tak komplexné, že nie je možné testovať dôležité otázky randomizovanými klinickými štúdiami. Jeden z problémov klinickej praxe je nutnosť brať do úvahy sociálny kontext pacienta. Metodologické prístupy medicíny dôkazov predstavujú dôležitú zložku pri poskytovaní kvalitnej zdravotnej starostlivosti o pacienta. Lekár vo svojej praxi však potrebuje používať aj prístupy humanitných a sociálnych vied.

Hoci základné informácie na tvorbu a interpretáciu algoritmov vychádzajú z medicíny dôkazov, algoritmy národných a medzinárodných spoločností na riešenie rôznych klinických otázok sa môžu v niektorých bodoch líšiť, vzhľadom na to, že niektorým vstupným údajom sa môžu prisudzovať rozličné významové hodnoty, čo následne ovplyvňuje výstupné údaje (2,9-12). Pri tvorbe a hodnotení algoritmu je dôležitý stupeň medicínskeho poznania v čase tvorby konkrétneho algoritmu, adresát, pre ktorého je algoritmus vytvorený, zdravotnícky systém a farmakoekonomické hodnotenie (2).

## **PRÍSTUP K ALGORITMOM LIEČBY DIABETES MELLITUS 2. TYPU PODEA MEDZINÁRODNÝCH ODBORNÝCH SPOLOČNOSTÍ**

Výber spôsobu liečby patrí medzi najzávažnejšie rozhodnutia v klinickej praxi. Lekár si kladie otázky: Kde je problém? Aké sú kritériá hodnotenia? Aké sú dôsledky alternatívnych rozhodnutí? (16)

Klinický algoritmus je popis krokov, ktoré je potrebné vykonať v starostlivosti o pacienta za presne špecifikovaných podmienok. Tento proces je založený na rozhodovacej logike a všetkých dostupných podstatných údajoch o konkrétnom pacientovi a na údajoch z epidemiologických, klinických a experimentálnych štúdií a na ďalších zdrojoch. Cieľom je dospieť k rozhodnutiu, ktoré maximalizuje prospech pacienta a minimalizuje riziko (3).

Algoritmy sa stávajú dôležitou zložkou medicínskej praxe. Sú uvádzané v odporúčaniach (guidelines) rôznych odborných spoločností, publikované v časopisoch i v knižnej literatúre (9-15). Veľmi podrobne odporúčania na liečbu diabetes mellitus (DM) s hodnotením podľa EBM s graficky prepracovaným algoritmom vypracovala Americká asociácia klinických endokrinológov (10,11), Kanadská diabetologická asociácia (18) a britský National Institute for Health and Clinical Excellence - NICE clinical guidelines (19). Medzi najznámejšie algoritmy patrí konsenzuálny algoritmus Americkej diabetologickej asociácie a Európskej asociácie pre štúdium diabetu ADA/EASD z roku 2009 (9). Tento algoritmus vyvolal široký ohlas a vlnu oprávnenej odbornej kritiky, hlavne z pohľadu EBM (20). Prehľadný typ algoritmu publikovala Nemecká diabetologická asociácia (21) a najnovšie Španielska diabetologická spoločnosť, ktorá do algoritmu zapracovala aj lokálne špecifické otázky (22).

Podľa viacerých autorov terapeutické stratégie majú byť dynamické a flexibilné (17, 22). V snahe poskytnúť personalizovaný terapeutický prístup k liečbe diabetes mellitus 2. typu vypracovala medzinárodná skupina v rámci nezávislého Univerzitého sympózia počas kongresu EASD v roku 2009 personalizovaný postup, ktorý nazvali HbA1c a ABCD (17). Individuálny prístup k liečbe DM tiež zdôraznila skupina Globálne partnerstvo pre efektívnu liečbu diabetes mellitus (23).

## **CIEĽOVÉ HODNOTY GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE**

Kľúčovou úvodnou otázkou pri tvorbe algoritmov je stanovenie glykemických cieľov. Súčasný cieľ glykemickej kontroly sú založené na výsledkoch a kritickom zhodnutí výsledkov kontrolovaných randomizovaných štúdií ako sú UKPDS, 10-ročné sledovanie intenzívnej glykemickej kontroly pri diabetes mellitus 2. typu (post-UKPDS), ACCORD, ADVANCE a VADT (24-29). Výsledky týchto

štúdií podrobne zhodnotili a bližšie špecifikovali nedávno publikované meta-analýzy a prehľadové práce (30-33).

Pri porovnaní výberu pacientov v týchto troch veľkých klinických štúdiách sú určité rozdiely v randomizácii.

Do štúdie UKPDS boli zaradení pacienti s novozachyteným DM 2. typu bez závažnejších makrovaskulárnych či mikrovaskulárnych komplikácií, kým do štúdie ADVANCE a ACCORD boli randomizovaní pacienti s dlhším trvaním DM 2. typu a už s prítomnými kardiovaskulárnymi (KV) alebo mikrovaskulárnymi komplikáciami, či KV rizikovými faktormi.

Pozitívne výsledky štúdie UKPDS ohľadom zníženia vaskulárnych komplikácií DM 2. typu, infarktu myokardu (IM) a celkovej mortality zdôrazňujú nutnosť včasnej adekvátnej liečby DM 2. typu. Priaznivý vplyv intenzívnej glykemickej kompenzácie na makrovaskulárne komplikácie sa prejavil až pri dlhodobom sledovaní s mediánom 10 rokov. Niektorí autori usudzujú, že ide o „efekt dedičstva“ (legacy effect), iní uprednostňujú termín „metabolická pamäť“ (metabolic memory). Tento prístup vyžaduje okrem iného aktívny skrining a zachytenie DM v úvodnom štádiu.

Podľa výsledkov štúdie ADVANCE cieľové hodnoty HbA1c < 6,5 % je možné dosiahnuť účinným a bezpečným spôsobom.

Štúdia ACCORD upozornila na skutočnosť, že v štádiu rozvinutých komplikácií je nevhodná agresívna liečba hyperglykémie. Výsledky tejto štúdie identifikovali dovtedy nepoznané riziko intenzívneho znižovania glykémie u vysoko kardiovaskulárne rizikových pacientov s DM 2. typu. Štúdia ACCORD upozornila na nutnosť stanovenia individuálnych terapeutických cieľov podľa klinického stavu pacienta. V každom prípade pri liečbe DM 2. typu je nutné rešpektovať základné fyziologické princípy.

Výsledky 3 vyššie uvedených „megaštúdií“ doplnila štúdia VADT (The Veterans Affairs Diabetes Trial), v ktorej bol sledovaný vplyv intenzívnej glykemickej kontroly na kardiovaskulárne príhody u pacientov s dlhotrvajúcim diabetes mellitus 2. typu (31).

Intenzívna glykemická kontrola u pacientov s dlhodobo nedostatočne kontrolovaným DM 2. typu nemala významný vplyv na výskyt kardiovaskulárnych príhod, mortalitu alebo mikrovaskulárne komplikácie, s výnimkou progresie albuminúrie. Dôležitým poznatkom z podštúdie VADT - RACED (Risk Factors, Atherosclerosis and Clinical Events in Type 2 Diabetes) bolo zistenie, že u pacientov, ktorí mali nízky kalciový index (prediktor ischemickej choroby srdca) bolo intenzívnou liečbou dosiahnuté významné zníženie kardiovaskulárneho rizika. Naproti tomu u pacientov, ktorí mali pri vstupe do štúdie vysoký kalciový index, nebol dokázaný vplyv intenzívnej liečby. Na základe týchto výsledkov je možné konštatovať, že intenzívna liečba hyperglykémie môže byť prospešná vo včasnom štádiu ochorenia za predpokladu, že sa predídne závažným hypoglykémiami.

Výsledky vyššie uvedených štúdií ovplyvnili klinickú prax. Ciele liečby DM 2. typu z pohľadu rôznych odborných spoločností sú uvedené v tab. 2 (8,11,34).

Tab.2  
CIELE LIEČBY DIABETES MELLITUS Z POHĽADU GLYKEMICKEJ KOMPENZÁCIE

	ADA 2011	AACE 2011	IDF 2007
<b>kapilárna glykémia nalačno</b>		< 6,1 mmol/l	< 5,5 mmol/l
<b>glykémia nalačno a preprandiálna glykémia</b>	3,9 - 7,2 mmol/l		
<b>kapilárna glykémia 1 - 2 hod. po jedle (vrchol- "peak")</b>	< 10 mmol/l		
<b>postprandiálna glykémia 2 hod. po jedle</b>		< 7,8 mmol/l	< 7,8 mmol/l
<b>HbA1c (DCCT)</b>	< 7,0 %	≤ 6,5 %	< 6,5 %
<b>HbA1c (DCCT) individualizácia cieľov</b>	podľa klinického stavu	u pacientov s komplikáciami 7 - 8 %	

ADA - American Diabetes Association

AACE - American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology

IDF - International Diabetes Federation

Postprandiálna glykémia (PPG) je významnou zložkou glykemickej kontroly, hlavne ak sa glykovaný hemoglobín blíži k norme. Stanoviská Medzinárodnej diabetologickej federácie (IDF 2007) v odpovedi na otázku, či je postprandiálna hyperglykémia škodlivá sú nasledovné:

Hlavné stanovisko: Postprandiálna a pozáťažová hyperglykémia sú nezávislými rizikovými faktormi makrovaskulárnych ochorení (hladina dôkazu 1+).

Ďalšie stanoviská na hladine dôkazu 2+ uvádzajú, že postprandiálna hyperglykémia je spojená so zvýšeným rizikom retinopatie, so zhrubnutím intima-media a. carotis (IMT), je spojená o zníženým myokardiálnym krvným objemom a prietokom, so zvýšeným rizikom výskytu niektorých karcinómov a so zhoršenou kognitívnou funkciou u starých ľudí s diabetes mellitus 2. typu. Postprandiálna hyperglykémia spôsobuje oxidačný stres, zápal a endotelovú dysfunkciu (34,35).

Vzťah HbA1c a priemernej glykémie podľa kontinuálneho monitorovania glukózy (CGMS) a 7 bodového glykemického profilu je uvedený v tab.3 (8).

Tab. 3  
VZŤAH HbA1c A PRIEMERNEJ GLYKÉMIE (PODEA CGMS A 7 BODOVÉHO GLYKEMICKÉHO PROFILU)

HbA1c % (DCCT)	priemerná glykémia (mmol/l)	priemerná glykémia 95% CI
5	5,4	4,2 - 6,7
6	7,0	5,5 - 8,5
7	8,6	6,8 - 10,3
8	10,2	8,1 - 12,1
9	11,8	9,4 - 13,9
10	13,4	10,7 - 15,7
11	14,9	12,0 - 17,5
12	16,5	13,3 - 19,3

## LIEČBA DIABETES MELLITUS 2. TYPU

Liečba DM 2. typu z komplexného hľadiska zahŕňa tieto ciele: záchrana života, odstránenie klinických príznakov, optimálna metabolická kompenzácia, zníženie akútnych komplikácií, zníženie mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií, komplexná liečba sprievodných stavov, zlepšenie kvality života a zníženie mortality.

Včasnú ovplyvnenie rizikových faktorov vaskulárnych komplikácií DM 2. typu (hyperglykémia, dyslipoproteinémia, artériová hypertenzia, obezita) hrá zásadnú úlohu v ich prevencii.

Na základe klinických štúdií a odporúčaní odborných spoločností (2,8-13) je pri liečbe DM 2. typu dôležitá úprava životného štýlu (diéta, fyzická aktivita, kontrola hmotnosti, zákaz fajčenia, edukácia, psychosociálna starostlivosť) a farmakoterapia.

Dôležitý je individuálny prístup k pacientovi a „užitie liečby na mieru“ podľa konkrétnej klinickej situácie.

Tradične v centre terapeutických snáh v diabetológii stojí glykemická kompenzácia. Základnou úlohou liečby hyperglykémie pri DM 2. typu je dosiahnutie cieľových hodnôt glukózovej triády t.j. glykémie nalačno, postprandiálnej glykémie (PPG) a HbA1c čo najbezpečnejším spôsobom bez hypoglykémii. (8-12,36). Na optimalizáciu glykemickej kompenzácie a na zníženie rizika rôznych stavov súvisiacich s DM je dôležité začínať liečbu hyperglykémie nalačno ako aj postprandiálnej hyperglykémie pri akejkoľvek hodnote HbA1c (36,37).

Dosiahnutie cieľov postprandiálnej glykémie je vhodné vtedy, ak nie sú dosiahnuté cieľové hodnoty HbA1c napriek tomu, že boli dosiahnuté ciele preprandiálnej glykémie (34,35).

## PERSONALIZOVANÝ PRÍSTUP K LIEČBE

V posledných rokoch sa v diabetológii zdôrazňuje personalizovaný prístup k liečbe pacienta (2, 17,23), ktorý zahŕňa tieto prvky: zhodnotenie celkového klinického stavu chorého, určenie individuálnych terapeutických cieľov a adekvátny výber terapie pri rešpektovaní osobnosti pacienta.

### Personalizovaný komplexný prístup k pacientovi:

- zhodnotenie celkového klinického stavu pacienta
- vek
- dĺžka trvania DM, zhodnotenie stupňa progresie ochorenia
- hmotnosť
- zhodnotenie metabolického stavu
  - stupeň metabolickej kompenzácie: výška hyperglykémie, hodnota HbA1c, ketolátky v moči
  - druh prevažujúcej hyperglykémie (hyperglykémia nalačno alebo postprandiálne)
- patofyziologické hľadisko: inzulínová rezistencia/deficit inzulínu, inkretínový defekt
- určenie prítomnosti kardiovaskulárnych ochorení (infarkt myokardu, srdcové zlyhávanie, cievna mozgová príhoda)
- zhodnotenie renálnych funkcií, resp. prítomnosti chronického obličkového ochorenia
- zhodnotenie hepatálnych funkcií
- určenie prítomnosti ďalších ochorení
- stanovenie konkrétnych terapeutických cieľov
- zváženie možnosti selfmonitoringu glykémie
- sociálne zázemie pacienta

Pri stanovení cieľových hodnôt HbA1c a pri výbere liečby DM je prínosné použitie postupu podľa Univerzitého sympózia (17) na základe hodnôt glykovaného hemoglobínu (HbA1c), veku, telesnej hmotnosti, komplikácií a dĺžky trvania DM - v skratke: A1C and ABCD (Age, Body weight, Complications and Disease Duration) (tab. 4).

Tab. 4  
STANOVENIE LIEČEBNÝCH CIEĽOV HbA1c PODĽA PRINCÍPU ABCD  
(AGE, BODY WEIGHT, COMPLICATIONS, DURATION OF DISEASE )  
Pozzilli P., Leslie RD, Chan J, De Fronzo R, Monnier L, Raz I, Del Prato, S., 2010 (17)

Vek	do 40 rokov		40 – 70 rokov		nad 70 rokov	
<b>Komplikácie</b> (mikro alebo makrovaskulárne) alebo <b>dĺžka trvania DM &gt; 10 rokov</b>	nie	áno	nie	áno	nie	áno
<b>Cieľová hodnota HbA1c</b> (% DCCT)	< 6 %	< 6,5 %	< 6,5 %	6,5 – 7 %	< 7%	7 – 8 %
<b>Individualizované glykemické ciele HbA1c</b> (% DCCT)	6 – 8 %					

Kým u pacienta do 40 rokov, s krátkou dĺžkou trvania DM a bez chronických komplikácií DM je možné sa usilovať o tesnú metabolickú kompenzáciu HbA1c v rozmedzí od 6 do 6,5 % DCCT, u pacienta nad 70 rokov s dĺžkou trvania DM nad 10 rokov a s prítomnými vaskulárnymi komplikáciami DM by mali byť liečebné ciele menej prísne (HbA1c 7 – 8 % DCCT).

Rozvinuté mikrovaskulárne komplikácie je ťažko ovplyvniť. Striktná metabolická kontrola má kardioprotektívny účinok pri krátkom trvaní DM, ktorý sa môže stratiť pri dĺžke trvania DM viac ako

10 – 12 rokov (17). Pri autonómnej neuropatii je potenciálne kardiálne riziko závažnej hypoglykémie (44).

V staršom veku je vyšší výskyt chronických mikrovaskulárnych a makrovaskulárnych komplikácií DM a zároveň sa obávame hypoglykémie. Riziko vzniku hypoglykémie závisí od spôsobu liečby a výberu konkrétneho liečiva. Toto riziko je vyššie pri snahe o tesnú glykemickú kontrolu, pri zníženej funkcii obličiek, po excese alkoholu a pri polyfarmakoterapii. Preferované lieky u starších pacientov by nemali byť vylučované prevažne obličkami (17). Potenciálna prítomnosť hepatálneho ochorenia môže zapríčiniť znížené odbúranie niektorých liečiv (42).

Personalizovaný prístup sa odráža aj v odporúčaní ADA. Podľa ADA 2011 kľúčové princípy pri stanovovaní glykemických cieľov sú nasledované:

Cieľové hodnoty HbA1c sú < 7 % (DCCT). Pre konkrétnych pacientov môže byť vhodné dosiahnutie viac alebo menej striktných cieľov ako je tento všeobecný cieľ HbA1c.

Striktné ciele HbA1c sú vhodné vtedy, ak sa môžu dosiahnuť bez významnej hypoglykémie alebo iných nežiaducich účinkov liečby. Môže ísť o pacientov s krátkym trvaním DM, s dlhou očakávanou dĺžkou života a bez významného kardiovaskulárneho ochorenia.

Menej striktné ciele sú vhodné u pacientov s anamnézou ťažkých hypoglykémii, s nižšou očakávanou dĺžkou života, s pokročilými mikrovaskulárnymi alebo makrovaskulárnymi komplikáciami, so závažnými sprievodnými ochoreniami a s dlhotrvajúcim DM, u ktorých je problematické dosiahnuť všeobecné glykemické ciele napriek edukácii, primeranému selfmonitoringu glykémii a účinným dávkam viacerých antidiabetických liekov, vrátane inzulínu (8).

## ÚVODNÁ LIEČBA: DIÉTA – OPTIMALIZÁCIA ŽIVOTNÉHO ŠTÝLU

V úvode je nutné celkové zhodnotenie klinického stavu a metabolickej kompenzácie, stanovenie individuálneho liečebného cieľa a vytvorenie liečebného plánu. Počas liečby je nutné sledovať stav pacienta a monitorovať jej účinok (glykémia nalačno, postprandiálna glykémia, glykemický profil) laboratórnym vyšetrením a/alebo selfmonitoringom. Glykovaný hemoglobín HbA1c je nutné vyšetrovať na začiatku liečby a pri jej zmene v 3 mesačných intervaloch. Pri stabilizovanom stave minimálne 2-krát ročne (10).

Veľký význam má podrobný rozbor doterajších stravovacích návykov, vrátane odhalenia možných závažných diétnych chýb a posúdenie pohybovej aktivity s predpokladom možnosti jej zvýšenia. V prípade obezity je potrebné zhodnotiť doterajšie snahy o redukciu hmotnosti.

Optimalizácia životného štýlu (*diéta, fyzická aktivita, redukcia hmotnosti, edukácia*) má významný terapeutický vplyv. Hlavné environmentálne faktory, ktoré zvyšujú riziko diabetu 2. typu, na pravdepodobnom genetickom podklade, sú nadmerný príjem kalórií a sedavý spôsob života, s následnou nadhmotnosťou a obezitou. Intervencie, ktoré zlepšujú tieto faktory majú priaznivý účinok na kontrolu glykémie pri DM 2. typu. Zníženie hmotnosti, aj nevýrazné okolo 4 kg, skoro vždy zlepšuje hladiny glykémie. Zníženie hmotnosti a fyzická aktivita zlepšujú súčasné rizikové faktory ischemickej choroby srdca (IChS), ako artériovú hypertenziu a aterogénny lipidový profil a znižujú ďalšie dôsledky obezity (2,8).

Dôležité je zvážiť časový faktor a určiť, či ide o novovzniknutý DM 2. typu s krátkou dobou trvania alebo o novozachytený, či nediagnostikovaný DM 2. typu s pravdepodobnou dĺžkou trvania niekoľko mesiacov, či rokov. Z diagnostického hľadiska nám môže pomôcť vyšetrenie HbA1c.

Pri novovzniknutom DM 2. typu s mierne zvýšenými glykémiami je niekedy možné podľa metabolického stavu začať len *diétnou liečbou a optimalizáciou životného štýlu*. V prípade DM 2. typu s dlhším trvaním je racionálne *hneď v úvode nasadiť medikamentóznú liečbu*.

Väčšina algoritmov medzinárodných spoločností odporúča nasadenie metformínu zároveň s režimových opatreniami (9, 10,13,22).

## FARMAKOTERAPIA

Základná charakteristika dostupných antidiabetických liečiv je uvedená v tabuľkách 5a a 5b (2,9,10,11, 22, 23,36,37).

Tab. 5a  
PREHEAD DOSTUPNÝCH ANTIDIABETÍK (2, 9, 10, 11, 22, 23, 36, 37)

Skupina	Mechanizmus účinku	Účinnosť na zníženie glykémie nalačno (FPG), postprandiálnej hyperglykémie (PPG), HbA1c	Klinické poznámky Výhody, kardiovaskulárna bezpečnosť	Nevýhody/ Nežiaduce účinky/ Kontraindikácie
ÚPRAVA ŽIVOTNÉHO ŠTÝLU (zníženie telesnej hmotnosti, zvýšenie fyzickej aktivity)	komplexný	↓ FPG ↓ PPG ↓ HbA1c 1 - 2 %	veľa priaznivých účinkov / vo väčšine prípadov účinok zlyhá po prvom roku liečby	
SULFONYLUREA (glibenklamid, gliklazid, gliklazid MR, glimepirid, glipizid, glipizid GITS, gliquidón)	stimulácia sekrécie inzulínu	↓↓ FPG ↓ PPG ↓ HbA1c 1 - 2 %	dobrá tolerancia; zníženie mikrovaskulárnych komplikácií (UKPDS/ADVANCE)	riziko hypoglykémie (glibenklamid - signifikantné, glimepirid - mierne, gliklazid MR- minimálne); prírastok na hmotnosti (gliklazid - minimálny); KI: GF <30 ml/min., hepatálna insuficiencia, alergia na sulfonamidy
GLINIDY (repaglinid)	stimulácia sekrécie inzulínu (rýchlejší nástup a kratšie trvanie účinku ako sulfonyurea)	↓ FPG ↓ PPG ↓ HbA1c 1 - 1,5 %	dobrá tolerancia, krátka dĺžka účinku, ovplyvnenie postprandiálnej hyperglykémie	primárne vylučovanie žľazou, vylučovanie repaglinidu nie je ovplyvnené ochorením obličiek
METFORMÍN	zníženie inzulínovej rezistencie (zvlášť zníženie hepatálnej produkcie glukózy)	↓ FPG ↓ PPG ↓ HbA1c 1 - 2 %	bez rizika hypoglykémie, hmotnostne neutrálny; zlepšuje lipidový profil a niektoré kardiovaskulárne rizikové markery; zníženie mortality a makrovaskulárnych komplikácií u obeznych pacientov (UKPDS); zníženie rizika rakoviny	gastrointestinálne nežiaduce účinky (dajú sa predísť titráciou dávky alebo preparátom s dlhodobým uvoľňovaním), zriedkavé riziko laktátovej acidózy; KI: ťažké poškodenie pečene, srdcové zlyhávanie NYHA III-IV., predispozícia ku hypoxémii, GF <60 ml/min., i.v. rtg kontrastné vyšetrenie jódomými kontrastnými látkami
INHIBÍTORE α-GLUKOZIDÁZY (akarboza)	inhibícia vstrebávania polysacharidov a disacharidov v čreve	↓ FPG ↓ PPG ↓ HbA1c 0,5 - 1,0 %	nízke riziko hypoglykémie (prípadnú hypoglykémiu liečiť jednoduchými sacharidami), bez prírastku hmotnosti, zníženie mortality a kardiovaskulárnych komplikácií (STOP-NIDDM)	gastrointestinálne nežiaduce účinky KI: GF <60 ml/min., chronické črevné ochorenia, ťažká hepatálna insuficiencia
GLITAZÓNY/ GLITAZÓNY (pioglitazón)	zvýšenie inzulínovej senzitivity (zvlášť zvýšenie periférnej využitia glukózy)	↓ ↓ ↓ FPG ↓ PPG ↓ HbA1c 0,5 - 1,6 %	nízke riziko hypoglykémie, pomalší nástup hypoglykemizujúceho účinku, ale dlhšia dlhodobá glykemická kontrola v porovnaní s metformínom a sulfonylureou; zlepšenie lipidového profilu a iných kardiovaskulárnych rizikových faktorov, nie je potrebná úprava dávky u pacientov s poruchou funkcie obličiek GF > 4 ml/s Pioglitazón znížil v štúdiu PROACTIVE kompozitný ukazovateľ: všetky príčiny mortality, nefatálny infarkt myokardu a cievná mozgová príhoda	prírastok na hmotnosti, retencia tekutín, zvýšené riziko opuchov, zvýšenie rizika chronického srdcového zlyhávania, zvýšené riziko fraktúr u postmenopauzálnych žien, KI: srdcové zlyhávanie NYHA I-IV., porucha funkcie pečene (ALT > 2,5-násobok horného limitu normy)

GF (glomerulárna filtrácia, klírens kreatinínu)



Tab. 5b  
PREHEAD DOSTUPNÝCH ANTIDIABETÍK (2, 9, 10, 11, 22, 23, 36, 37)

Skupina	Mechanizmus účinku	Účinnosť na zníženie glykémie nalačno (FPG), postprandiálnej hyperglykémie (PPG), HbA1c	Klinické poznámky Výhody, kardiovaskulárna bezpečnosť	Nevýhody/ Nežiaduce účinky/ Kontraindikácie
<b>LIEČBA ZALOŽENÁ NA ÚČINKU INKRETÍNOV (A)</b> <b>INHIBÍTORY DIPEPTIDYL-PEPTIDÁZY-4</b> (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, linagliptín)	stimulácia sekrécie inzulínu v závislosti od glykémie, zlepšenie prvej fázy sekrécie inzulínu	↓ FPG ↓↓ PPG ↓ HbA1c 0,6 - 0,8 %	hmotnostne neutrálne, ovplyvnenie postprandiálnej hyperglykémie, perorálne podávanie, nízky výskyt nežiaducich účinkov; potenciálny účinok na funkciu a masu Bbuniek	Pri postmarketingovom sledovaní sitagliptínu boli hlásené zriedkavé prípady akútnej pankreatitídy. GF ≥ 50 ml/min. nie je nutná úprava dávky sitagliptínu, vildagliptínu, saxagliptínu. Linagliptín sa vylučuje prevažne extarenálne. U pacientov s poškodením funkcie obličiek nie je potrebná úprava dávku. Hepatálne funkcie: sitagliptín - pacientov so miernym až stredne ťažkým poškodením pečene nie je potrebná úprava dávky. Ak je ALT > 3 násobok hornej hranice normy nemá sa používať vildagliptín. Saxagliptín sa má opatrne používať u pacientov so stredne ťažkou funkciou pečene. U pacientov s poškodením pečene nie je potrebná pri liečbe linagliptínom úprava dávky (chýbajú klinické skúsenosti).
<b>LIEČBA ZALOŽENÁ NA ÚČINKU INKRETÍNOV (B)</b> <b>AGONISTY GLP-1 RECEPTOROV, (ANALÓGY GLP-1, INKRETÍNOVÉ MIMETIKÁ)</b> (exenatid, liraglutid, exenatid s predĺženým uvoňovaním, "once weekly")	stimulácia sekrécie inzulínu v závislosti od glykémie, zlepšenie prvej fázy sekrécie inzulínu	↓ FPG ↓↓ PPG ↓ HbA1c 0,9 - 1,1 %	zníženie hmotnosti, ovplyvnenie postprandiálnej hyperglykémie, zníženie krvného tlaku, zlepšenie lipidov; potenciálny účinok na funkciu a masu B buniek; prebiehajúce dlhodobé štúdie LEADER (Liraglutid Effects and Action in Diabetes: Evaluation of Cardiovascular Outcome Results -A long Term Evaluation), EXSCEL (A trial To evaluate Cardiovascular Outcomes After Treatment with Exenatide Once Weekly in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus	injekčné podávanie, gastrointestinálne nežiaduce účinky (nauzea, zvracanie, hnačky), hlásené zriedkavé prípady akútnej pankreatitídy - exenatid KI: GF < 30 ml/min, závažné gastrointestinálne ochorenia

Tab. 5b – pokračovanie  
PREHEAD DOSTUPNÝCH ANTIDIABETÍK (2, 9,1 0, 11, 22, 23, 36, 37)

Skupina	Mechanizmus účinku	Účinnosť na zníženie glykémie nalačno (FPG), postprandiálnej hyperglykémie (PPG), HbA1c	Klinické poznámky Výhody, kardiovaskulárna bezpečnosť	Nevýhody/ Nežiaduce účinky/ Kontraindikácie
<b>INZULÍN A INZULÍNOVÉ ANALÓGY</b>	priama aktivácia inzulínového receptora, zvýšenie periférnej využitia glukózy, zníženie hepatálnej produkcie glukózy, zníženie lipolýzy	↓↓ FPG ↓↓ PPG ↓ HbA1c 1,0 - 2,0 % a viac	najúčinnejšie liečivo na zníženie glykémie; znižuje mikrovaskulárne komplikácie; kardiovaskulárna bezpečnosť z historického pohľadu je kontroverzná (štúdie DIGAMI, DIGAMI 2, HEART2D), ale výsledky veľkých intervenčných štúdií a databázových štúdií nepokázali na nepriaznivý účinok.	injekčné podávanie, prírastok hmotnosti, hypoglykémia, nutnosť selfmonitoringu, retencia tekutín, diskutuje sa otázka vzťahu malignity, diabetes mellitus a niektorých hypoglykemizujúcich látok, včítane inzulínu
<b>PRANDIÁLNE INZULÍNY (A)</b> rýchlo pôsobiaci inzulín (solubilný, regulárny inzulín)		↓ FPG ↓ PPG ↓ HbA1c 1,0 - 2,0 %	ovplyvnenie postprandiálnej hyperglykémie	
<b>PRANDIÁLNE INZULÍNY (B)</b> krátko pôsobiace inzulínové analógy (lispro, glulisín, aspart)		↓ FPG ↓↓ PPG ↓ HbA1c 1,0 - 2,0 %	rýchlejší nástup hypoglykemizujúčoho účinku, kratšia dĺžka trvania a na nižší výskyt hypoglykémie v porovnaní s regulárnym inzulínom	
<b>BAZÁLNE INZULÍNY (A)</b> stredne dlho pôsobiace NPH inzulíny		↓↓ FPG ↓ PPG ↓ HbA1c 1,0 - 2,0 %	ovplyvnenie glykémie nalačno	
<b>BAZÁLNE INZULÍNY (B)</b> dlhodobo pôsobiace inzulínové analógy (glargín, detemir)		↓↓↓ FPG ↓ PPG ↓ HbA1c 1,0 - 2,0 %	Predĺžený bezvrcholový účinok trvajúci 24 hodín, nižší prírastok hmotnosti a nižšia variabilita účinku, nižší výskyt hypoglykémie (hlavne nočnej) v porovnaní s NPH inzulínom; Kardiovaskulárna bezpečnosť: v roku 2011 je termín ukončenia štúdie ORIGIN (Outcome Reduction With Initial Glargine Intervention) so včasným nasadením glargínu, ktorá sleduje kardiovaskulárnu morbiditu a mortalitu	
<b>PREMIXOVANÉ (BIFÁZICKÉ) INZULÍNY (A)</b> premixované humánne inzulíny		↓ FPG ↓ PPG ↓ HbA1c 1,0 - 2,0 %	ovplyvnenie glykémie nalačno a postprandiálnej glykémie	
<b>PREMIXOVANÉ (BIFÁZICKÉ) INZULÍNY (B)</b> bifázické inzulínové analógy		↓ FPG ↓↓ PPG ↓ HbA1c 1,0 - 2,0 %	ovplyvnenie glykémie nalačno a postprandiálnej glykémie, preferencia použitia ako u krátko pôsobiaceho inzulínového analógu	

Kľúčové parametre pre výber liečby sú v tabuľke 6 (17,18,39).

Tab. 6  
KĽÚČOVÉ PARAMETRE PRI VÝBERE ANTIDIABETICKEJ LIEČBY

Kvantitatívne zníženie HbA1c	Ovplyvnenie:
Dĺžka trvania zníženia HbA1c (v rokoch)	* mikroalbuminúrie
Ovplyvnenie glukózovej variability	* lipidov
Riziko hypoglykémie	* krvného tlaku
Vplyv na telesnú hmotnosť	* chronického zápalu
Nežiaduce účinky, kontraindikácie	* aterotrombotického stavu
Klinický stav pacienta:	* aktivácia trombocytov, koagulácia, fibrinolýza
* chronické obličkové ochorenie (GF, kreatinín)	Sledovanie v morbiditno-mortalitných štúdiách
* kardiovaskulárne ochorenie (srdcové zlyhávanie, infarkt myokardu)	Cena
* hepatálne ochorenie (AST, ALT)	Administratívne obmedzenia

Liečivá, ktoré sa používajú pri liečbe DM 2. typu sa líšia chemickou štruktúrou, farmakokinetickými a farmakodynamickými vlastnosťami, ale ich spoločnou črtou je vplyv na znižovanie glykémie. Ku klasickej skupine perorálnych antidiabetík, ako sú inzulínové sekretagóga (sulfonylureové preparáty a deriváty meglitinidu – repaglinid), liečivá zvyšujúce citlivosť na inzulín (metformín, tiazolidíndióny – pioglitazón), liečivá obmedzujúce vstrebávanie glukózy z čreva (inhibítory alfa- glukozidázy – akarboza), v priebehu posledných rokov pribudla liečba založená na účinku inkretínov (agonisty GLP-1 receptorov a inhibítory dipeptidyl peptidázy-4). Zároveň sa rozšíril počet prípravkov s fixnou kombináciou liečiv s rôznym mechanizmom účinku. K dispozícii je široká paleta inzulínov a inzulínových analógov. Na základe výsledkov kontrolovaných randomizovaných klinických štúdií, observačných štúdií a klinickej praxe sa upresňujú terapeutické indikácie jednotlivých farmakologických skupín (10, 40).

Antihyperglykemická liečba sa môže rozdeľovať podľa rôznych kritérií. Dôležitým faktorom je predominantný vplyv na glykémiu nalačno (GNL) a na postprandiálnu glykémiu (PPG), hoci tieto účinky sa navzájom ovplyvňujú. Výrazný vplyv na GNL majú metformín, sulfonylurea, tiazolidíndióny, inhibítory DPP-4 a bazálne inzulíny (11).

Podstatný vplyv na postprandiálnu glykémiu majú repaglinid, inhibítory alfa-glukozidázy, prandiálne inzulíny a metformín. Inhibítory DPP-4 a agonisty GLP-1 receptorov, zvlášť s krátkou dobou účinku (exenatid) ovplyvňujú postprandiálnu hyperglykémiu glukózo-dependentným spôsobom, čím sa znižuje riziko hypoglykémie (11, 41,34,35).

Z dlhodobého hľadiska trvanie hypoglykemizujúceho účinku je najdlhšie pri tiazolidíndiónoch (5 – 6 rokov). Pri podávaní sulfonylurey je maximum účinku v priebehu 6 mesiacov, pričom hladiny glykémie sa vracajú k úvodným hodnotám do 3 rokov. Metformín má s tohto pohľadu intermediárny účinok (11,38).

Dôležitým prvkom pri výbere farmakoterapie sú možné nežiaduce účinky rôznych liečiv, zváženie ich klinického významu u konkrétneho pacienta a “užitie liečby na mieru”. Potencionálne problémy pri farmakoterapii DM 2. typu sú nežiadany prírastok hmotnosti, gastrointestinálne príznaky, hypoglykémia, výber liekov pri súčasnom kardiovaskulárnom ochorení, pri zníženej funkcii obličiek, hepatálnom poškodení a pri kardiorespiračných ochoreniach.

Po stanovení liečebných cieľov pri výbere konkrétneho lieku podľa ABCD princípu (17) je potrebné zvážiť vplyv antidiabetickej liečby na telesnú hmotnosť z pohľadu úbytku hmotnosti, hmotnostnej neutrality a prípadne prírastku hmotnosti (tab. 7).

Tab. 7  
VPLYV ANTIDIABETICKEJ LIEČBY NA TELESNÚ HMOTNOSŤ

úbytok hmotnosti	hmotnostne neutrálne	prírastok hmotnosti
analógy GLP-1 receptorov	inhibítory DPP-4	tiazolidíndióny
metformín	inhibítory alfa-glukozidázy	glinidy
	gliklazid MR	niektoré preparáty sulfonylurey
	dlhodobo pôsobiace inzulínové analógy	rýchlo pôsobiace inzulíny/analógy

Ďalšou dôležitou otázkou je vplyv telesnej hmotnosti pacienta na účinnosť liečby. Pri výraznej obezite sú agonisty GLP-1 receptorov sú výhodné, vzhľadom na mechanizmus účinku a pozorovaný úbytok hmotnosti pri ich podávaní (40). Tiazolidíndióny, aj keď môžu viesť k prírastku hmotnosti, sú účinnejšie u obéznych pacientov (17).

Veľmi dôležitým faktorom je posúdenie rizika hypoglykémie. Toto riziko je nízke pri monoterapii metformínom, agonistami GLP-1 receptorov, inhibítormi DPP-4, inhibítormi alfa-glukozidázy a tiazolidíndiónmi. Glinidy majú minimálne až mierne riziko hypoglykémie. Preparáty sulfonylurey majú minimálne až významné riziko hypoglykémie v závislosti od konkrétnej látky. Glibenklamid a glipizid s predĺženým uvoľňovaním majú väčšiu pravdepodobnosť vyvolať hypoglykémiu ako glipizid, glimepirid a gliklazid (1,17). Gliklazid MR mal v klinických štúdiách najnižší výskyt hypoglykémie (27).

Prítomnosť komplikácií ovplyvňuje nielen stanovenie cieľových hodnôt HbA1c, ale aj výber liečby. Napr. srdcové zlyhávanie NYHA I – IV patrí medzi kontraindikácie podávania pioglitazónu. U pacientov s obličkovým poškodením (GF < 60ml/min.) a pri srdcovom zlyhávaní NYHA III – IV je nevhodné podávanie metformínu (17,43,45).

Z patofyziologického hľadiska pri DM 2. typu dochádza k progresívnemu zhoršovaniu funkcie B buniek a k zníženiu masy B buniek. V čase diagnózy DM 2. typu je už funkcia B buniek znížená na 50 % a stav sa postupne zhoršuje (46). Protektívny vplyv na funkciu B buniek majú tiazolidíndióny, agonisty GLP-1 receptorov a inhibítory DPP-4 (47).

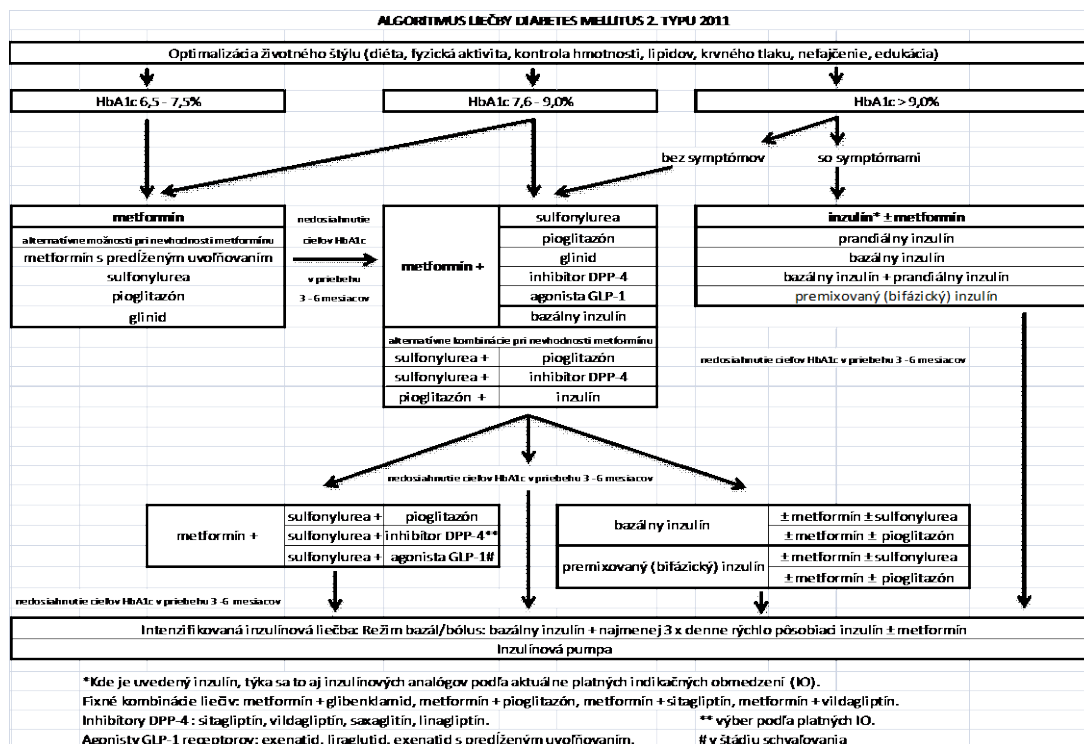
## **ALGORITMUS LIEČBY DIABETES MELLITUS 2. TYPU (2011)**

Tento algoritmus predstavuje aktualizáciu Algoritmu liečby diabetes mellitus 2. typu, ktorý bol publikovaný v rámci Odporúčaní Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus 2. typu (2007) (36). V aktualizácii je zachovaná základná filozofia liečebného postupu – nasadenie úvodnej liečby podľa hodnôt HbA1c: monoterapia orálnymi antidiabetikami (OAD), kombinovaná liečba OAD, kombinovaná liečba OAD a inzulínu a liečba inzulínom. Oproti pôvodnému algoritmu sa spresnili intervaly hodnôt HbA1c do 3 jasných skupín. V obdĺžnikoch, ktoré predstavujú liečebné postupy sú rozpísané konkrétne liekové skupiny, prípadne liečivo. Podrobnejšie je rozpísaná liečba inzulínom a inzulínovými analógmi. Oproti roku 2007 sa rozšírila paleta dostupných liekov, hlavne čo sa týka liečby založenej na inkretínovom účinku a zároveň sa spresnili niektoré indikácie. Algoritmus vychádza z údajov medicíny dôkazov, odráža aktuálne prístupy v medzinárodných algoritmoch (10,18,19,21,22), pričom rešpektuje indikačné obmedzenia Slovenskej republiky (IO SR) platné k 1. 10. 2011.

Grafické znázornenie algoritmu liečby diabetes mellitus 2. typu je na obr. 1.

Obr. 1

**ALGORITMUS LIEČBY DIABETES MELLITUS 2. TYPU 2011**



Jedným z hlavných faktorov pri výbere liekovej skupiny alebo jednotlivého lieku v konkrétnej skupine pri úvode alebo zmene liečby je stupeň glykemickej kompenzácie. Podľa metabolickej kompenzácie je možné rozdeliť začiatok, prípadne úpravu liečby DM do 3 skupín v rozmedzí HbA1c 6,5 – 7,5 %; 7,6 – 9,0 % a nad 9,0 % (10).

## HODNOTY HbA1c 6,5 – 7,5 % DCCT

### Monoterapia

Väčšina štandardných orálnych antidiabetík (OAD) je vhodná na úvodnú liečbu so zohľadnením kontraindikácií, ktoré môžu nastať u konkrétneho pacienta.

Metformín, sulfonylureové deriváty (SU), glinidy a tiazolidíndióny majú porovnateľnú účinnosť pri danej úvodnej hodnote HbA1c. Výnimku tvoria inhibítory alfa-glukozidázy, pri ktorých je najnižší stupeň zníženia HbA1c.

Podľa konsenzu EASD/ADA a aj medzinárodných odborných spoločností liečba metformínom sa má začať spolu s úpravou životného štýlu v čase diagnózy.

Metformín sa považuje za liek prvej voľby za predpokladu, že nie sú prítomné kontraindikácie. Medzi najčastejšie nežiaduce účinky metformínu patria gastrointestinálne ťažkosti, ktorým sa dá v niektorých prípadoch predísť postupnou titráciou dávky metformínu alebo podávaním metformínu s predĺženým uvoľňovaním, ktorý má výrazne nižší výskyt gastrointestinálnych nežiaducich účinkov a zlepšuje compliance pacientov.

Alternatívne možnosti pri nevhodnosti metformínu (liečba metformínom nie je tolerovaná alebo je kontraindikovaná) alebo z iných klinických dôvodov sú nasadenie metformínu s predĺženým uvoľňovaním, SU, pioglitazónu alebo repaglinidu.

SU deriváty majú rýchly nástup účinku. K zníženiu glykémie dochádza už v priebehu prvého dňa podávania. SU prípravok je indikovaný ako liek prvej línie, ak pacient nemá nadhmotnosť a je požadovaná rýchla odpoveď na liečbu vzhľadom na symptómy hyperglykémie. Preferovanými liečivami sú gliklazid MR a glimepirid vzhľadom na nízky výskyt hypoglykémie a minimálny prírastok na hmotnosti. Podľa výsledkov niektorých štúdií SU indukujú sekundárne zlyhávanie B buniek skôr ako metformín a tiazolidíndióny.

Nástup hypoglykemizujúceho pôsobenia pioglitazónu je postupný v priebehu 6 – 8 týždňov od začiatku liečby. Maximálny účinok je po 3 – 6 mesiacoch. Môže sa použiť v monoterapii u obéznych pacientov bez srdcového zlyhávania. Jeho podávanie sa obmedzuje na pacientov, u ktorých je metformín nevhodný z dôvodu kontraindikácie alebo intolerancie.

Repaglinid vzhľadom na rýchly a krátky účinok je vhodný u pacientov s výraznými vzostupmi postprandiálnej glykémie.

Inhibítory alfa-glukozidázy (akarbóza) sú vhodné u pacientov s menej výraznou hyperglykémiou nalačno a s dokázanou vysokou postprandiálnou glykémiou. Táto farmakologická skupina v súčasnosti nie je dostupná na Slovensku.

Inhibítory DPP-4 a agonisty GLP-1 receptorov sú odporúčané v úvodnej monoterapii v algoritme AACE/ACE. Iné odborné spoločnosti túto liečbu uprednostňujú až v rámci kombinovanej terapie.

Pri podávaní všetkých skupín OAD je potrebné začínať s nízkou terapeutickou dávkou, postupne ju titrovať podľa klinického stavu a laboratórnych výsledkov, zvyčajne do strednej (1/2 až 2/3) maximálne odporúčanej dávky.

Ak sa po 3 – 6 mesiacoch od začiatku terapie dosiahne dobrá metabolická kompenzácia, pokračuje sa v monoterapii. Pri nedosiahnutí cieľov HbA1c je potrebné prejsť na kombinovanú liečbu.

### ***HODNOTY HbA1c 7,6 – 9,0 % DCCT***

U asymptomatických pacientov je možné nasadiť monoterapiu s rýchlou titráciou dávky, ale u časti pacientov je výhodná kombinovaná liečba antidiabetikami s rôznym mechanizmom účinku už v úvode liečby.

Pridanie ďalšieho antidiabetika závisí od zvolenej iniciálnej liečby.

Ak sa liečba začala metformínom, potom u pacientov s duálnym deficitom (inzulínová rezistencia + deficit inzulínu) je vhodné pridať SU, prípadne repaglinid. U pacientov, ktorí majú výraznú inzulínovú rezistenciu do úvahy prichádza pridanie pioglitazónu. Keďže metformín a pioglitazón ovplyvňujú inzulínovú rezistenciu na rôznych úrovniach, táto kombinácia sa uprednostňuje u pacientov s výraznou inzulínovou rezistenciou. Výhodou je nízky výskyt hypoglykémii.

Inhibítory DPP-4 (sitagliptín, vildagliptín, saxagliptín, linagliptín) ako lieky druhej voľby prichádzajú do úvahy v kontexte iných OAD vzhľadom na to, že sú porovnateľne účinné, nevyvolávajú hypoglykémiu, sú hmotnostne neutrálne a majú zriedkavé nežiaduce účinky.

Pridanie agonistov GLP-1 receptorov (exenatid, liraglutid, exenatid s predĺženým uvoľňovaním – “once weekly”) prichádza do úvahy hlavne u pacientov DM 2. typu a s obezitou, u ktorých je dôležitým liečebným cieľom pokles hmotnosti. Tieto látky sú účinné aj pri vyšších hodnotách HbA1c (8 – 9 %). Kombinácia metformín + analóg GLP-1 môže byť alternatívou kombinácie metformínu s SU derivátom, či tiazolidíndiónom. Kombinácia metformín + exenatid, prípadne metformín + liraglutid sa môže uprednostniť pred kombináciou metformín + inzulín, ak je obava z priberania na hmotnosti pri liečbe inzulínom. Liečba agonistom GLP-1 receptorov má nízky výskyt hypoglykémie a okrem účinku na glykemickú kompenzáciu a na redukciu hmotnosti má aj potencionálny kardioprotektívny účinok.

Kombinácie inhibítorov DPP-4 s inými antidiabetikami sú uvedené v tab. 8. Kombinácie agonistov GLP-1 receptorov s inými antidiabetikami sú uvedené v tab. 9.

Vo väčšine prípadov sa liečba založená na účinku inkretínov používa v kombinácii s metformínom a je možné ju bezpečne kombinovať s tiazolidíndiónom. Vzhľadom na rôzny mechanizmus účinku SU derivátov a analógov GLP-1, či inhibítorov DPP-4 na zvýšenie sekrécie inzulínu, prichádza do úvahy aj ich vzájomná kombinácia, hoci pri nej stúpa riziko hypoglykémie, ktoré je pripisované SU derivátu (39).

### **Metformín + bazálny inzulín**

V posledných rokoch sa odporúča včasné primárne podávanie bazálneho inzulínu pri nižších úvodných hodnotách HbA1c (11).

Kombinácia metformín a bazálneho inzulínu sa považuje za účinnú, bezpečnú a jednoduchú liečbu. Je indikovaná u pacientov s dobrou postprandiálnou kontrolou glykémie, ale so zvýšenými hodnotami HbA1c. V tejto kombinácii metformín vedie k zníženiu celkovej dávky inzulínu a k zníženiu prírastku hmotnosti.

Tab.8  
SCHVÁLENÉ KOMBINÁCIE INHIBÍTOROV DPP-4

Názov	EMA (SPC)	Slovenská republika (IO)
<b>sitagliptín</b>	monoterapia	Xxx
<b>sitagliptín +</b>	metformín	Metformín
	sulfonylurea	Sulfonylurea
	tiazolidíndión	
	metformín + sulfonylurea	metformín + sulfonylurea
	metformín + tiazolidíndión	
	metformín + inzulín	
<b>vildagliptín +</b>	metformín	Metformín
	sulfonylurea	Sulfonylurea
	tiazolidíndión	
<b>saxagliptín +</b>	metformín	Metformín
	sulfonylurea	Sulfonylurea
	tiazolidíndión	
	inzulín	
<b>linagliptín</b>	monoterapia	
<b>linagliptín +</b>	metformín	*
	metformín + sulfonylurea	

SPC – súhrn charakteristických vlastností lieku

IO – indikačné obmedzenie

\* v štádiu schvaľovania

Tab. 9  
SCHVÁLENÉ KOMBINÁCIE AGONISTOV GLP-1 RECEPTOROV

Názov	EMA (SPC)	Slovenská republika (IO)
<b>exenatid +</b>	metformín	metformín
	sulfonylurea	sulfonylurea
	tiazolidíndión	
	metformín + sulfonylurea	metformín + sulfonylurea*
	metformín + tiazolidíndión	
<b>liraglutid +</b>	metformín	metformín
	sulfonylurea	
	metformín + sulfonylurea	metformín + sulfonylurea*
	metformín + tiazolidíndión	
	<i>detemir</i> **	
<b>exenatid s predĺženým účinkom ("once weekly") +</b>	metformín	metformín
	sulfonylurea	
	tiazolidíndión	
	metformín + sulfonylurea	metformín + sulfonylurea*
	metformín + tiazolidíndión	

EMA – Európska Medicínska Agentúra

SPC – súhrn charakteristických vlastností lieku

IO – indikačné obmedzenie

\* v štádiu schvaľovania

\*\* rozšírenie SPC, ale ešte to nie je nová indikácia

Tradičný prístup k liečbe po zlyhaní perorálnych antidiabetík spočíval vo vynechaní OAD a v nasadení samostatnej liečby inzulínom. Novší prístup, ktorý spočíva v pridaní inzulínu k predchádzajúcej liečbe OAD, hoci mierne upravenej, je z metabolického hľadiska efektívnejší.

Ak sa pridáva do liečby bazálny inzulín, je možné pokračovať v prechádzajúcej liečbe *sulfonylureou*, avšak pri začatí liečby prandiálnym rýchlo pôsobiacim inzulínom alebo krátko pôsobiacim inzulínovým analógom je vhodnejšie *inzulínové sekretagóga* (sulfonylurea alebo glinidy) *vynechať* pomalým znižovaním dávky.

Pri kombinácii tiazolidindiónov a inzulínu musí byť zvažované zvýšené riziko retencie tekutín a možného srdcového zlyhávania.

**Alternatívne kombinácie pri nevhodnosti metformínu** sú kombinácie:

- sulfonylurea + pioglitazón
- sulfonylurea + inhibítor DPP-4
- pioglitazón + inzulín

### Nedosiahnutie cieľov HbA1c v priebehu 3 – 6 mesiacov

Pri nedosiahnutí cieľov HbA1c v niektorých prípadoch je možné zvážiť trojkombináciu:

- metformín + sulfonylurea + pioglitazón
- metformín + sulfonylurea + inhibítor DPP-4
- metformín + sulfonylurea + agonista GLP-1 receptorov

Do trojkombinácie je metformín + sulfonylurea + inhibítor DPP-4 je schválené Európskou liekovou agentúrou (EMA) pridanie sitagliptínu alebo linagliptínu, v Slovenskej republike (SR) je doteraz schválený sitagliptín. Trojkombinácia s agonistom GLP-1 receptorov je schválená EMA, v SR je v štádiu schvaľovania.

Mnohí autori pred trojkombináciou OAD uprednostňujú podávanie inzulínu.

Prehľad inzulínových prípravkov je znázornený v tab. 10 (48,50,51).

Tab.10  
ROZDELENIE INZULÍNOV

<b>Prandiálne inzulíny</b>	<b>rýchlo pôsobiaci inzulín = rýchlo účinkujúci inzulín,</b>
	synonymá: solubilný inzulín, regulárny inzulín
	Actrapid HM, Humulin R, Insuman Rapid
	<b>krátkodobo pôsobiaci inzulínový analóg = rýchlo účinkujúci analóg</b>
	lispro, aspart, glulizín
<b>Bazálne inzulíny</b>	<b>stredne dlho pôsobiaci inzulín = stredne dlho účinkujúci inzulín</b>
	syn. biosyntetický humánný NPH inzulín, protamín-Zn-inzulín
	Insulatard HM, Humulin R, Insuman Basal
	<b>dlhodobo pôsobiace inzulínové analógy = dlho účinkujúcie inzulínové analógy</b>
	glargin, detemir
<b>Premixované (bifázické) inzulíny</b>	<b>premixovaný (bifázický) humánný inzulín</b>
	humánne kombinované inzulíny: rýchlo pôsobiaci inzulín + stredne dlho pôsobiaci NPH inzulín
	Humulin M3, Insuman Comb.25, (Mixtard 30 HM - t.č. nedostupný)
	<b>premixovaný (bifázický) inzulínový analóg</b>
	bifázický inzulínový analóg lispro: lispro + protamín-Zn-lispro
	Humalog MIX 25, Humalog MIX 50
bifázický inzulínový analóg aspart: aspart + protamín-Zn-aspart	
	NOVOMIX 30

Pri kombinácii OAD a inzulínu sú tieto možnosti:

- bazálny inzulín ± metformín ± sulfonylurea
- bazálny inzulín ± metformín ± pioglitazón

pričom v pozícii bazálneho inzulínu môže byť bazálny stredne dlho pôsobiaci NPH inzulín alebo dlhodobo pôsobiaci inzulínový analóg (glargin,detemir).



Ďalšou možnosťou je podávanie kombinácie:

premixovaný (bifázický) inzulín ± metformín ± sulfonylurea

premixovaný (bifázický) inzulín ± metformín ± pioglitazón

V pozícii premixovaného (bifázického) inzulínu môže byť humánnym premixovaný (bifázický) inzulín alebo premixovaný (bifázický) inzulínový analóg.

O pokračovaní v užívaní OAD rozhoduje klinický stav a metabolická kompenzácia.

Pri nedosiahnutí cieľov HbA1c v priebehu 3 – 6 mesiacov je vhodné prejsť na intenzifikovanú inzulínovú liečbu, najčastejšie režim bazál/bólus.

U niektorých pacientov je vhodné nasadenie inzulínovej pumpy.

### **HODNOTY HbA1c > 9,0 % DCCT**

Ak pacient nemá výrazné klinické príznaky a jeho celkový stav je stabilizovaný, je možné začať s dvojkombináciou liečiv s rôznym mechanizmom účinku pri starostlivom monitorovaní glykémie a s rýchlou titráciou dávky.

### **Liečba inzulínom pri DM 2. typu (± metformín)**

U symptomatického pacienta je najúčinnjším spôsobom zlepšenia metabolickej kompenzácie liečba inzulínom. Môže sa jednať o pacienta, ktorý predtým neužíval žiadnu liečbu alebo o chorého, u ktorého predchádzajúca antihyperglykemická liečba nevedla k dosiahnutiu cieľových hodnôt HbA1c (11). Po úvodnej metabolickej kompenzácii a zlepšení glukotoxicity a lipotoxicity dochádza k postupnému poklesu požiadaviek na inzulín a metabolická kontrola v niektorých prípadoch môže byť udržiavaná orálnymi antidiabetikami v monoterapii alebo v kombinovanej terapii.

Liečivá schválené na kombináciu s inzulínom sú metformín, sulfonylurea, glinidy, inhibítory DPP-4 a tiazolidínidióny (11)

Najnovšie schválila EMA rozšírenie SPC pre inzulínový analóg detemir ako prídavnej liečby k agonistovi GLP-1 receptoru liraglutidu. Zatiaľ to nie je uvedené ako nová indikácia (53). Očakáva sa schválenie kombinácie bazálneho inzulínového analógu a exenatidu.

### **Základné možnosti inzulínovej liečby (11,48,50,51):**

- **prandiálny inzulín** pred hlavnými jedlami je indikovaný u pacientov so zvýšenými postprandiálnymi glykémiami. Ak je potrebné ovplyvnenie postprandiálnej hyperglykémie je vhodné preferovať krátkodobu pôsobiaci inzulínový analóg pred rýchlo pôsobiacim inzulínom vzhľadom na rýchlejší nástup hypoglykemizujúceho účinku, kratšiu dĺžku trvania a na nižší výskyt hypoglykémie v porovnaní sa regulárnym inzulínom (11,35). *Kľúčové údaje z učebnicovej definície okolností ovplyvňujúcich výber medzi regulárnym humánnym inzulínom a rýchlo účinkujúcim prandiálnym analógom inzulínu sú: insulin regular je vhodný, ak pacient uprednostňuje príjem menších porcií potravy vo viacerých denných dávkach a pri poruchách kinetiky vyprázdňovania žalúdka a poruchách motility čriev. Rýchlo účinkujúci analóg je vhodný, ak pacient uprednostňuje príjem potravy 3-krát denne, ak u pacienta dominujú postprandiálne hyperglykémie a preprandiálne hypoglykémie, nočné hypoglykémie, variabilita glykémii počas dňa, ak si životný štýl (zamestnanie) vyžaduje väčšiu pohybovú a stravovaciú flexibilitu, u obéznych pacientov a pri podávaní inzulínu pomocou inzulínovej pumpy (56).*
- **bazálny inzulín** – 1 až 2-krát denne. Bazálne inzulíny ovplyvňujú hlavne glykémiu nalačno. Sú vhodné vo včasných štádiách DM 2. typu pri zvýšenej glykémii nalačno, dobrej kontrole postprandiálnej glykémie a hodnotách HbA1c, ktoré prevyšujú cieľové hodnoty. Bazálne inzulíny sa používajú v rámci monoterapie alebo v kombinovanej liečbe s OAD. Bazálne inzulínové analógy sú preferované pred NPH inzulínom vzhľadom na nižší výskyt hypoglykémie pri ich podávaní, hlavne nočnej hypoglykémie (11). Tieto analógy majú predĺžený bezvrcholový účinok trvajúci 24 hodín, sú spojené s nižším

prírastkom hmotnosti a majú nižšiu variabilitu účinku (11,57,58). *NPH inzulín je vhodný u pacientov, u ktorých substitúcia bazálnej sekrécie nie je komplikovaná hyperglykémiami nalačno, nočnými hypoglykémiami ani hyperglykémiami pred večerou. Dlho účinkujúci analóg glargin alebo determir je vhodný u pacientov, u ktorých limitujúcim faktorom glykemickej kontroly je rezistentná hyperglykémia ráno nalačno, výskyt nočných hypoglykémii, hyperglykémie pred večerou a po večeri, medzidenná variabilita glykémie, obezita a nadmerný prírastok hmotnosti pri inzulíne NPH (56).*

- **režim bazál-plus** – spočíva v podávaní bazálneho inzulínového analógu s krátkodobou pôsobiacim inzulínovým analógom. Spočiatku sa pridáva 1 dávka krátkodobou pôsobiaceho inzulínového analógu pred jedlom s najvyššou postprandiálnou glykémiou (bazal-plus 1) a postupne sa zvyšuje počet dávok podľa selfmonitoringu glykémie (bazal-plus 2) (57).
- **premixovaný (bifázický) inzulín** 2 až 3-krát denne – tento režim ovplyvňuje glykémiu nalačno a postprandiálnu glykémiu. Premixované inzulíny sa používajú pri menej intenzifikovaných režimoch. Sú vhodné u pacientov s DM 2. typu, ak pomer jednotlivých inzulínov zodpovedá pacientovým požiadavkám na inzulín. Pri ich podávaní je nižšia flexibilita a v porovnaní s bazálnym inzulínom a režimom bazál/bólus môžu viesť k zvýšenému riziku hypoglykémie. Premixované inzulínové analógy majú rýchlejší nástup účinku, lepšie ovplyvňujú postprandiálnu hyperglykémiu a majú nižšiu variabilitu účinku v porovnaní s premixovanými inzulínmi (11). *Kritéria výberu klasického bifázického prípravku na báze humánneho inzulínu sú podobné ako pri regulárnom inzulíne. Výber bifázického analógu je podobný ako pri prandiálnom analógu (56).* U pacientov s miernymi vzostupmi postprandiálnej glykémie a s pokročilejším deficitom inzulínu možno dosiahnuť zlepšenie metabolickej kompenzácie aplikáciou premixovaných inzulínov s pomerom rýchlo pôsobiacej zložky 25 až 30 %. V snahe o ovplyvnenie výraznejšej postprandiálnej hyperglykémie je vhodnejšie podávať premixované inzulínové analógy s vyšším pomerom krátkodobou pôsobiacej zložky (Humalog MIX50) tesne pred jedlom v 3 denných dávkach
- **režim viacerých denných dávok (režim bazál/bólus)** pozostáva z podávania prandiálneho inzulínu pred hlavnými jedlami minimálne v 3 dávkach a z bazálneho inzulínu v 1 až 2 dávkach. Ide o intenzifikovanú inzulínovú liečbu, ktorá sa najlepšie približuje fyziologickému stavu. Používa sa pri suboptimálnej kontrole inými liečebnými režimami alebo vtedy, ak sa vyžaduje flexibilita v stravovaní. Výhodou tohto režimu je možnosť úpravy dávky inzulínu pred každým jedlom v závislosti od obsahu sacharidov v jedle. Kritériá výberu medzi humánnymi inzulínmi a inzulínovými analógmi sú rovnaké ako pri jednotlivých zložkách tejto kombinácie (11,56-58).
- **inzulínová pumpa** (kontinuálna subkutánna infúzia inzulínu - CSII) umožňuje kontinuálne podávanie inzulínu v malých opakovaných vopred naprogramovaných dávkach spolu s podávaním prandiálnych bólusov (56). Liečba inzulínovou pumpou je vo všeobecnosti vhodná u motivovaných a edukovaných pacientov s DM 1. typu a u niektorých inzulínoopenických pacientov s DM 2. typu, u ktorých sa nedajú dosiahnuť cieľové hodnoty glykemickej kompenzácie pomocou intenzifikovaného inzulínového režimu (11). Použitie inzulínovej pumpy je regulované indikačnými obmedzeniami.

Názor na časový prechod z jednotlivých úsekov algoritmu v rámci rôznych algoritmov sa líši v rozmedzí od 2 do 12 mesiacov. Najčastejšie udávanou hodnotou sú 3 mesiace (10-12, 13,23,24). Dynamika zmeny závisí od klinického stavu, hodnôt glykémie, HbA1c a od individualizovaných terapeutických cieľov. V indikačným obmedzeniach SR je uvádzaný pri väčšine liekov časový údaj 6 mesiacov.

Frekvencia monitorovania HbA1c podľa Odporúčaní SDS pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus 2. typu (2007) je 4-krát ročne (36).

## ZÁVER

Aký má byť algoritmus liečby v klinickej praxi? Algoritmus má byť dynamický a aktualizovaný v pravidelných intervaloch, aby odrážal nové poznatky EBM. Odborné spoločnosti berú do úvahy, že konečné terapeutické rozhodnutie by malo závisieť od lekára, ktorý má zvážiť špecifické charakteristiky každého pacienta. (17,22).

Lekár má podávať lieky na základe zhodnotenia celkového klinického stavu pacienta, medicíny dôkazov a ďalších odborných vedomostí a v súlade so súhrnom charakteristických vlastností lieku (SPC). SPC schvaľuje Európska lieková agentúra (European Medicines Agency - EMA) a je dostupný vo všetkých jazykoch členov Európskej únie, vrátane slovenčiny, na internetovej stránke [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) (52). Ďalej sa má riadiť aj indikačnými obmedzeniami, ktoré sú špecifické pre jednotlivé krajiny. Na Slovensku sú indikačné obmedzenia (IO), ktoré sú v neustálom vývoji, publikované na stránke Ministerstva zdravotníctva [www.health.gov.sk](http://www.health.gov.sk) (53). Dôležité informácie o liekoch sú na stránke Štátneho ústavu pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) – [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) (54).

Niekedy sa však môžu vyskytnúť situácie, keď sa lekár musí rozhodnúť pri nedostatku informácií, obmedzených diagnostických a terapeutických možnostiach, pod tlakom času a iných okolností, ale vždy sa musí riadiť podľa správnej odpovede na otázku: “Sú moje postupy výhradne v záujme chorého a jeho zdravia?” (16).

## LITERATÚRA

1. Mokáň M. Predslov. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P a kol. Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia. Martin, Vydavateľstvo P+M 2008: 9-10.
2. Uličiansky V. Klinická prax a algoritmus. In: Algoritmus liečby diabetes mellitus 2. typu. Košice, Via medica 2008: 109-111.
3. Kasal P, Svačina, Š a kol. Lékařská informatika. Praha, Karolinum 1998: 540 s.
4. Šejda J, Šmerhovský Z, Göpferová D. Výkladový slovník epidemiologické terminologie. Praha, Grada 2005: 120 s.
5. Mayer D. Essential Evidence-Based Medicine. Cambridge, Cambridge University Press 2004: 381 s.
6. Montori VM, ed. Evidence-Based Endocrinology. Mayo Clinic College of Medicine. Totowa, New Jersey, Humana Press 2008: 388 s.
7. Gerstein HC, Haynes RB, et al. Evidence-Based Diabetes Care. Hamilton London, BC Decker 2001: 573 s.
8. American Diabetes Association: Clinical Practice Recommendations 2011. Diabetes Care 2011; 34 Suppl.1: S1-S98.
9. Nathan DM., Buse JB., Davidson MB, et al. Medical management of hyperglycaemia in type 2 diabetes mellitus: a consensus algorithm for the initiation and adjustment of therapy. A consensus statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. Diabetologia 2009; 52: 17-30.
10. Statement by an American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology. Consensus Panel on Type 2 Diabetes Mellitus: An Algorithm for Glycemic Control, Endocr Pract. 2009; 15 (6): 540-559.
11. AACE Diabetes Care Plan Guidelines, Endocr. Pract. 2011; 17 (Suppl 2).
12. Mant J., et al. Type 2 Diabetes. National clinical guideline for management in primary and secondary care (update). <http://www.nice.org.uk/guidance>
13. Česká diabetologická společnost. Standardy péče o diabetes mellitus 2. typu. Aktualizace 2009. [www.dia.cz](http://www.dia.cz)
14. IDF Clinical Guidelines Task Force. Global guideline for Type 2 diabetes. Brussels: International Diabetes Federation, 2005; 80 s.
15. Fauci SF, Braunwald E, Kasper DL, ed. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17 th Edition. New York, London, Toronto, McGraw Hill Medical 2008: 2919 s.
16. Uličiansky V. Rozhodovací algoritmus v klinickej praxi (Vnútorňý dialóg lekára). Vnitřní Lék 1985; 31 (4): 391-397
17. Pozzilli P, Leslie RD, Chan J, DeFronzo R, Monnier L, Raz I, Del Prato S. The A1C and ABCD of glycaemia management in type 2 diabetes: a physician's personalized approach. Diabetes Metab Res Rev 2010; 26: 239-244.

18. Canadian Diabetes Association 2008 Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Management of Diabetes in Canada. *Canadian Journal of Diabetes* 2008; 32, Suppl. 1:S1-S201.
19. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Type 2 diabetes. National clinical guidelines for management in primary and secondary care (update). [http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66diabetes\\_fullguideline.pdf](http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG66diabetes_fullguideline.pdf).
20. Schernthaner G, Barnett AH, Betteridge DJ et al. Is the ADA/EASD algorithm for the management of type 2 diabetes (January 2009) based on evidence or opinion? A critical analysis. *Diabetologia* 2010; 53: 1258-1269.
21. Matthaer R. et al. Medical antihyperglycaemic treatment of diabetes mellitus type 2. Update of the evidence-based guidelines of the German Diabetes Association. W.A. Scherbaum and T. Haak, German Diabetes Association (DDG), 2008.
22. Working Group for Consensus and Clinical Guidelines of the Sociedad Espanola de Diabetes, Spain. Recommendation for the pharmacological treatment of hyperglycemia in type 2 diabetes. *Endocrinol Nutr.* 2011; 58 (3): 112-120.
23. Del Prato S, LaSalle J, Matthaer S, Bailey CJ. Tailoring treatment to the individual in type 2 diabetes practical guidance from the Global Partnership for Effective Diabetes Management. *Int J Clin Pract* 2010; 64 (3): 295-304.
24. Straton IM, Adler AI, Neil HA: Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-12.
25. 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: 854- 866.
26. Holman RR, Paul SK, Bethel A., et al. 10-Year Follow-Up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Eng J Med*, 2008; 359: 1565-1576.
27. ADVANCE Collaborative group. Intensive Blood Glucose Control and Vascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2560-72.
28. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358: 2545- 2559.
29. Duckworth W, Abraira C, Moritz T. et al. for VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2. diabetes. *N Engl J Med* 2009; 360: 129-139.
30. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al.: Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia* 2009; 52: 2288-2298
31. Ray KK, Seshasai SRK, Sivakumaran R, et al. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2009; 373: 1765-1772
32. Tkáč I. Effect of intensive glycaemic control on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: Overview and metaanalysis of five trials. *Diabetes Res Clin Pract.* 2009; 86S: S557-S62.
33. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al. Systematic Review: Glucose Control and Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes. *Ann Intern Med.* 2009; 151: 394-403.
34. Guideline for management of postmeal glucose. Brussels, International Diabetes 2007; 1- 29.
35. Ceriello A. The glucose triad and its role in comprehensive glycaemic control: current status, future management. *International Journal of Clinical Practice* 2010; 64: 1705-1711.
36. Uličiansky V, Mokáň M, Némethyová Z, Tkáč I, Galajda P, Vozár J. Odporúčania Slovenskej diabetologickej spoločnosti pre diagnostiku a liečbu diabetes mellitus 2. typu. *Turany P+M, SDS* 2007; 79 s.
37. Tahrani AA, Bailey C, Del Prato S, Barnett A. Management of type 2 diabetes: new and future developments in treatment. [www.thelancet.com](http://www.thelancet.com) 2011; 378: 182-197.
38. Kahn SE, Haffner SM, Heise MA et al. ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin, or glyburide monotherapy. *N Eng J Med* 2006; 355: 2427-2443.
39. Aloji JA, McCall AL: How to Use Type 2 Diabetes Treatments in Clinical Practice: Combination Therapies. In: Holt RIG, Cockram CS, Flyvbjerg A, Goldstein BJ. *Textbook of Diabetes*. 4th ed. Oxford: Blackwell Publishing Ltd. 2010: 494-513.
40. Kendall DM, Cuddihy RM, Bergenstal RM. Clinical application of incretin-based therapy: therapeutic potential, patient selection and clinical use. *Am J Med* 2009; 122 ä6 Suppl.):S37-S50.
41. Jones TA, Sauater M, Van Gaal LF et. Al. Addition of rosiglitazone to metformin is most effective in obese, insulin-resistant patients with type 2 diabetes. *Diabetes Obes Metab* 2003; 5: 163-170.
42. Uličiansky V. Diabetes mellitus v staršom veku. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P a kol. *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Martin, Vydavateľstvo P+M 2008: 861-868.

43. Skyler JS, Bergenstal R, Bonow RO et al. Intensive glycemic control and the prevention of cardiovascular events. Implication of the ACCORD, ADVANCE, and VA diabetes trials: a position statement of the American Diabetes Association and a scientific statement of the American College of Cardiology Foundation and the American Heart Association. *Diabetes Care* 2009; 32:187-92.
44. Segel SA, Paramore DS, Cryer PE. Hypoglycemia-associated autonomic failure in advanced type 2 diabetes. *Diabetes* 2002; 51: 724-733.
45. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Kidney Disease. *American Journal of Kidney Diseases* 2007; 49 (2) Suppl2: S13-S19.
46. UKPDS Group. Overview of six years therapy of type 2 diabetes – a progressive disease. *Diabetes* 1995; 44: 1249-1258.
47. Wajchenber BL. Beta-cell failure in diabetes and preservation by clinical treatment. *Endocr Rev* 2007; 28: 187-218.
48. Martinka E. Liečba inzulínom. In: Mokáň M, Martinka E, Galajda P a kol. *Diabetes mellitus a vybrané metabolické ochorenia*. Martin, Vydavateľstvo P+M 2008: 231-265.
49. Martinka E. Inzulín glargin – 10 rokov v klinickej praxi. *Diabetes a obezita* 2011; 11 (21): 9-29.
50. Barnett A, Begg A, Dyson P et al. Insulin for type 2 diabetes: choosing a second-line insulin regimen. *Int J Clin Pract*. 2008; 62 (11): 1647-1653.
51. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G. et al.: Treatment regimens with insulin analogues and haemoglobin A1c target of < 7% in type 2 diabetes: A systematic review. *Diabetes Research and Clinical Practice* 2011; 92: 1-10.
52. Európska lieková agentúra (EMA). [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu).
53. Ministerstvo zdravotníctva. Indikačné obmedzenia. [www.health.gov](http://www.health.gov)
54. Štátny ústav pre kontrolu liečiv (ŠÚKL) [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk)

*Adresa autora:*  
**MUDr. Vladimír Uličiansky**  
*Via medica, s.r.o.*  
*Trieda SNP 1*  
*040 11 Košice*  
*vladouli@centrum.sk*