Vztah diference glykémie nalačno a postprandiální glykémie k výsledku terapie analogy GLP 1 resp. inzulínem bazálním, bolusovým nebo jejich kombinací - PROROK II.

Diabetická asociace České republiky

Závěrečná zpráva

Zdůvodnění zprávy:	**Vyhodnocení úspěšnosti projektu**
Začátek projektu:	**1. 2. 2012**
Ukončení projektu:	**31. 5. 2013**
Zadavatel:	**prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA** **prezident DAČR** **Diabetická asociace České republiky** **V Úvalu 84 (FN Motol)** **150 00 Praha 5**

Diabetická asociace České republiky • V Úvalu 84, 150 00 Praha 5 Motol, www.diabetickaasociace.cz
IČ: 27028054 • DIČ: CZ27028054 • Bankovní spojení: 51-1115180237/0100, KB Praha 1

2.0 OBSAH

1.0 TITULNÍ STRANA **1**

2.0 OBSAH **2**

3.0 ÚVOD **4**

4.0 OSNOVA **4**

4.1 Název 4
4.2 Garant projektu 4
4.3 Publikace, prezentace, poster 4
4.4 Trvání projektu 4
4.5 Popis projektu 4
4.6 Cíle 4
4.7 Metodologie 5
4.8 Časová osa projektu 5
4.9 Diagnóza a hlavní kritéria pro zařazení 5
4. 10 Kritéria pro vyhodnocení 5
4. 11 Statistické metody ..... 5 - 6
4. 12 Pracoviště 6
4. 13 Počet subjektů 7
4. 14 Charakteristika souboru pacientů ..... 7 - 11

5.0 SOUHRN/ZÁVĚR ..... **12 - 33**

5.1 Hodnocení významu rozdílu v glykémii postprandiální a na lačno ..... 12 - 15
5.2 Vývoj sledovaných charakteristik v grafech ..... 16 - 18
5.3 Ověření korelace glykémie změřených nalačno a postprandiálně s výsledným glykovaným hemoglobinem ..... 19 - 23
5.4 Relativní přínos glykémie na lačno a po jídle ..... 24 - 26
5.5 Diference v glykémii ..... 27 - 31
5.6 Nasazená léčba ..... 32 - 33
5.7 Závěr 33

6.0 LITERATURA ..... **34 - 37**

Diabetická asociace České republiky • V Úvalu 84, 150 00 Praha 5 Motol, www.diabetickaasociace.cz
IČ: 27028054 • DIČ: CZ27028054 • Bankovní spojení: 51-1115180237/0100, KB Praha 1

3.0 ÚVOD

Pacienti s diabetes mellitus 2. typu tvoří heterogenní skupinu nemocných, kteří vykazují významně odlišné klinické a laboratorní charakteristiky. Diabetes mellitus 2. typu (DM2) je významným kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Léčba DM2 snižuje kardiovaskulární riziko, je-li intenzivní, zahájena včasně a současně vedena tak, že je minimalizováno riziko hypoglykémie.

Postprandiální glykémie je nezávislým kardiovaskulárním rizikovým faktorem. Její hodnota je vyjádřena individuálně, je ovlivněna zejména schopností zvýšení postprandiální sekrece inzulínu. Kvantita a kvalita postprandiální sekrece inzulínu se mění v čase a je individuální. U pacientů se významnější poruchou se zvyšuje rozdíl mezi glykémií nalačno a postprandiálně. Význam intervence postprandiální glykémie pro dosažení těsné kompenzace se zvyšuje se snižujícím se glykovaným hemoglobinem.

Doporučené postupy pro léčbu diabetu 2. typu definují obecné principy zahájení a vedení terapie. Nicméně, s rostoucími možnostmi individuálního výběru jednotlivých farmak a jejich kombinací se do popředí dostává potřeba jednoduchým způsobem predikovat potenciální odezvu na zvolenou terapii, což umožňuje cílenější volbu léčby s vyšším předpokladem úspěchu.

V České republice je hrazení léčivých přípravků upraveno tzv. indikačním omezením, které pro některé skupiny antidiabetických léků stanovuje jako podmínku pro hrazení z prostředků veřejného zdravotnictví nedostatečnou kompenzaci základní terapií definovanou překročením 60 mmol/mol vykovaného hemoglobinu.

Agonisté receptoru pro GLP 1, režim bazálního inzulínu, premixované inzulíny a terapie kombinací krátkodobě účinného a bazálního inzulínu (režim bazál/bolus) ovlivňují rozdíl mezi glykémií nalačno a postprandiálně různým způsobem, mohou být tedy u pacientů s různým rozdílem glykémie nalačno a postprandiálně různě účinné. Neintervenční observační projekt PROROK hodnotil, zdali tento rozdíl může predikovat úspěšnost jednotlivých režimů antidiabetické terapie.

Diabetická asociace České republiky • V Úvalu 84, 150 00 Praha 5 Motol, www.diabetickaasociace.cz
IČ: 27028054 • DIČ: CZ27028054 • Bankovní spojení: 51-1115180237/0100, KB Praha 1

4.0 OSNOVA

4.1 Název hodnocení

Vztah diference glykémie nalačno a postprandiální glykémie k výsledku terapie analogy GLP 1 resp. Inzulínem bazální, bolusovým nebo jejich kombinací - PROROK II.

4. 2 Garant projektu

- prof. MUDr. Milan Kvapil, CSc., MBA

4. 3 Publikace, prezentace, POSTER

- Žádné publikace v době závěrečné zprávy (červen 2014).
- **20. 4. 2012 Luhačovice – POSTER** / První výsledky projektu PROROK (Prospektivní observační projekt významu diference glykémie nalačno - postprandiální glykémie pro odhad úspěšnosti terapie analogy GLP 1 resp. inzulínem bazálním, bolusovým nebo jejich kombinací).

4. 4 Trvání projektu

- **Náběr pacientů**: 1. 2. 2012 do 30. 6. 2012
- **Ukončení**: 31. 5. 2013

4. 5 Popis projektu

Projekt PROROK (Prospektivní observační projekt významu diference glykémie nalačno a postprandiální glykémie pro odhad úspěšnosti terapie diabetu 2. typu) měl charakter neintervenčního, prospektivního, multicentrického observačního projektu s délkou trvání 6 měsíců, jehož cílem byla kvantifikace významu rozdílu mezi glykémií nalačno a postprandiálně pro úspěšnost léčby analogy GLP 1 (skupina EG) resp. léčby inzulínem bazálním (skupina EB), premixovaným (skupina EP) nebo kombinací bazálního a bolusového inzulínu (skupina EIIT).
V projektu se účastnil 161 diabetologických ambulancí. Do projektu byli zařazeni pacienti, jejichž glykovaný hemoglobin byl vyšší než 6 % (IFCC) a u nichž se ošetřující lékař rozhodl pro intenzifikaci jedním z výše uvedených způsobů. Zaznamenána byla základní antropometrická a laboratorní data, glykémie nalačno (FG) a postprandiálně (PPG), glykovaný hemoglobin (HbA1c) a způsob léčby. Kontrolní data byla zaznamenána po 3 a 6 měsících.

4. 6 Cíle

Hlavní cíl:

- Kvantifikace významu rozdílu mezi glykémií nalačno a postprandiálně pro úspěšnost léčby analogy GLP 1 resp. léčby bazálním inzulínem případně intenzifikovaným inzulínovým režimem.

Sekundární cíle:

- Vztah změny terapie ke zlepšení parametrů glykovaného hemoglobinu.
- Ověření korelace glykémií změřených nalačno a postprandiálně s výsledným glykovaným hemoglobinem.

Diabetická asociace České republiky • V Úvalu 84, 150 00 Praha 5 Motol, www.diabetickaasociace.cz
IČ: 27028054 • DIČ: CZ27028054 • Bankovní spojení: 51-1115180237/0100, KB Praha 1

4. 7 Metodologie

- Definování ambulancí účastnících se projektu a jejich oslovení.
- Vybavení ambulancí přístroji pro POCT a zaučení personálu.
- Základní definice souboru a jednotlivých podsouborů pacientů (DM 2. typu, pacienti na PAD, kombinaci PAD, bazálním inzulínu, pacienti se změřenou glykémií nalačno a postprandiálně).
- Podrobná edukace lékařů a SZP.
- Edukace pacientů.
- Data ze vstupní návštěvy, pak po třech a šesti měsících.
- Statistická analýza předpovědní hodnoty rozdílu mezi glykémií nalačno a postprandiálně pro výslednou změnu glykovaného hemoglobinu.

4. 8 Časová osa projektu

- přípravná fáze – 11/11 až 01/12
- vlastní realizace projektu 02/12 – 02/12
- ukončení projektu 06/13
- vyhodnocení a závěry 07/13 – 06/14
- závěrečná zpráva 07 /14
- publikace výsledků 07 /14

4. 9 Diagnóza a hlavní kritéria pro zařazení

Zařazovací kritéria

- Dospělí pacient (starší 18 let věku) se stanovenou diagnózou diabetes mellitus 2. typu
- HbA1c vyšší než 6 %

Vyřazovací kritéria:

- Nebyla stanovena

4. 10 Kritéria pro vyhodnocení

Bezpečnost:

- Dle platné legislativy a s ohledem na charakter projektu, nebyly pro registrované léčivé přípravky v průběhu projektu zaznamenány žádné nežádoucí účinky, včetně závažných nežádoucích příhod.

4. 11 Statistické metody

Data nasbíraná v projektu PROROK byla nejprve podrobena validaci s ohledem na klíčové údaje pro hodnocení primárního cíle studie. Na základě validace dat byl následně definován soubor pacientů pro analýzu.

Popis souboru byl proveden s pomocí základních popisných statistik:

- četnosti
- průměru
- směrodatné odchylky
- mediánu
- minima
- maxima.

Rozdíly v demografických charakteristikách a laboratorních parametrech mezi sledovanými skupinami pacientů byly hodnoceny pomocí neparametrických testů:

- chí-kvadrát test pro kategoriální data
- Kruskalovův -Wallisův test pro spojitá data.

Jako hladina pro statistickou významnost byla uvažována hodnota 0,05.
Úspěšnost léčby byla hodnocena dle snížení glykovaného hemoglobinu (HbA1c) po 6 měsících léčby.

4. 12 Pracoviště

- Toto hodnocení obsahuje data od pacientů s diabetem mellitem typu ze 161 zapojených pracovišť v České republiky (Tabulka 1).

Tabulka 1

Počet pracovišť v ČR

Beroun	1	Karviná	5	Prostějov	3
Blansko	1	Kladno	2	Přerov	3
Brno	15	Klatovy	1	Rychnov nad Kněžnou	2
Bruntál	2	Kolín	1	Semily	2
Břeclav	2	Kroměříž	1	Sokolov	1
Česká Lípa	2	Liberec	1	Strakonice	1
České Budějovice	4	Litoměřice	1	Svitavy	2
Český Krumlov	1	Louny	2	Šumperk	3
Děčín	1	Mělník	1	Teplice	1
Frýdek-Místek	1	Mladá Boleslav	1	Trutnov	2
Hodonín	4	Náchod	2	Třebíč	2
Hradec Králové	2	Nový Jičín	2	Třinec	1
Cheb	2	Nymburk	1	Uherské Hradiště	2
Chomutov	1	Olomouc	6	Ústí nad Labem	2
Chrudim	1	Opava	2	Ústí nad Orlicí	3
Hořovice	1	Ostrava	10	Vsetín	1
Jablonec nad Nisou	1	Pardubice	1	Vyškov	2
Jeseník	1	Pelhřimov	1	Zlín	5
Jičín	1	Písek	1	Znojmo	1
Jihlava	4	Plzeň	4	Žďár nad Sázavou	2
Jindřichův Hradec	1	Praha	21		
Karlovy Vary	1	Prachatice	3		

4. 13 Počet subjektů:

Do projektu PROROK II. bylo zařazeno celkem **4972 pacientů**. Na základě vyplněných údajů o typu diabetu, glykémii na lačno a po jídle při vstupní návštěvě a hodnotách glykovaného hemoglobinu při vstupní návštěvě i při kontrolních návštěvách po 3 a 6 měsících byla provedena validace.

Do analýzy byli zařazeni pouze pacienti splňující tato čtyři kritéria:

1) pacienti s DM 2. typu,
2) pacienti s hodnotou glykémie na lačno i po jídle v rozmezí od 2 mmol/l do 40 mmol/l,
3) pacienti s hodnotou HbA1c při vstupní návštěvě ≥ 6 % a menší než 40 %,
4) pacienti s hodnotou HbA1c při kontrolní návštěvě po 3 a 6 měsících menší než 40 %.

Těmto kritériím vyhovuje a do analýzy tedy bylo zařazeno celkem **4561 pacientů**.

Zbylých **411 pacientů** nebylo zařazeno do analýzy z následujících důvodů, přičemž u jednoho pacienta mohlo být nesplněno více jak jedno kritérium:

- 68 pacientů bez DM 2. typu, nebo typ DM není uveden,
- 70 pacientů bez zaznamenané glykémie na lačno, a/nebo po jídlo při vstupní návštěvě,
- 15 pacientů s hodnotou glykémie na lačno nebo po jídlo menší než 2 mmol/l nebo větší jak 40 mmol/l,
- 122 pacientů bez vstupní hodnoty HbA1c, nebo HbA1c ≤ 6 %, nebo HbA1c ≥ 40 %,
- 163 pacientů bez uvedeného glykovaného hemoglobinu při kontrolní návštěvě po 3 a/nebo 6 měsících, nebo HbA1c ≥ 40 %

4. 14 Charakteristika souboru pacientů

Tabulka 2

Počty pacientů v jednotlivých větvích dle nasazené léčby

Větev studie	n (%)
PROROK - EG	1049 (23,0)
PROROK - EB	1378 (30,2)
PROROK - EIIT	1448 (31,7)
PROROK - EP	686 (15,0)

- Tabulka 2 ukazuje rozdělení pacientů dle podané léčby – nejméně pacientů bylo zařazeno do větve s premixovanými inzulíny.

Tabulka 3 Základní charakteristika pacientů bez dělení dle podávané léčby

Parametr	n (%)*	Průměr (SD)	Medián	Min-Max
Muži	2304 (50,7)	-	-	-
Ženy	2241 (49,3)	-	-	-
Věk při 1. návštěvě (roky)	4554 (99,8)	62 (10,2)	62	18-104
Délka trvání DM (roky)	4467 (97,9)	10,2 (6,8)	10	0-66
Hmotnost (kg)	4544 (99,6)	94 (18,6)	91	42-193
Výška (cm)	4554 (99,8)	170 (8,9)	170	145-200
BMI (kg/m^2)	4537 (99,5)	32,2 (5,7)	31,4	16,4-67,7
Obvod pasu (cm)	3751 (82,2)	103 (15,1)	102	54-196
Systolický tlak (mm Hg)	4537 (99,5)	138 (14,5)	140	90-220
Diastolický tlak (mm Hg)	4543 (99,6)	81 (8,8)	80	40-115
Tep (p/min)	4463 (97,9)	76 (9,1)	76	42-125
Triglyceridy (mmol/l)	4293 (94,1)	2,4 (1,4)	2,1	0,1-29
Celkový cholesterol (mmol/l)	4011 (87,9)	5,2 (1,0)	5,1	1,6-10,2
LDL cholesterol (mmol/l)	4011 (87,9)	3,0 (0,9)	3,0	0,3-6,8
HDL cholesterol (mmol/l)	4011 (87,9)	1,1 (0,3)	1,1	0,2-4,1
Glykémie na lačno (mmol/l)	4561 (100)	9,8 (2,6)	9,3	2,7-29,2
Glykémie po jídle (mmol/l)	4561 (100)	12,4 (3,0)	12,2	2,3-37,7
HbA1c při 1. návštěvě (%)	4561 (100)	7,6 (1,3)	7,2	6,1-15,6
HbA1c po 3 měsících (%)	4561 (100)	6,6 (1,2)	6,3	3,3-14,8
HbA1c po 6 měsících (%)	4561 (100)	6,0 (1,1)	5,9	1,2-12,5

*Vyjma pohlaví, kdy je uveden počet a procentuální zastoupení mužů, je vždy uveden počet a procento pacientů, u kterých je daná hodnota známa.

- Tabulka 3 sumarizuje pacienty bez dělení dle podávané léčby. Z výsledků je např. vidět, že v průběhu času dochází ke snížení mediánové hodnoty HbA1c – z hodnoty 7,2 % na 5,9 % po 6 měsících od zahájení léčby.

Tabulka 4a Základní charakteristika pacientů dle nasazené léčby

Parametr p-hodnota	Léčba	n (%)*	Průměr (SD)	Medián	Min-Max
Muži	EG	545 (52,0)	-	-	-
p=0,583	EB	687 (50,1)	-	-	-
	EIIT	738 (51,1)	-	-	-
	EP	334 (48,8)	-	-	-
Věk při 1. návštěvě (roky)	EG	1049 (100)	56 (9,1)	57	29-104
p<0,001	EB	1376 (99,9)	64 (10,1)	64	18-92
	EIIT	1447 (99,9)	62 (9,8)	62	18-95
	EP	682 (99,4)	66 (9,2)	66	30-89
Délka trvání DM (roky)	EG	1034 (98,6)	7,8 (5,6)	7	0-40
p<0,001	EB	1356 (98,4)	10,7 (6,5)	10	0-46
	EIIT	1414 (97,7)	10,6 (6,6)	10	0-43
	EP	663 (96,6)	12,2 (8,2)	11	0-66
Hmotnost (kg)	EG	1046 (99,7)	108 (19,2)	105	56-193
p<0,001	EB	1373 (99,6)	89 (16,0)	88	47-170
	EIIT	1440 (99,4)	91 (16,1)	89	42-180
	EP	685 (99,9)	87 (16,2)	86	43-160
Výška (cm)	EG	1048 (99,9)	171 (8,8)	171	145-197
p<0,001	EB	1376 (99,9)	170 (9,1)	170	145-197
	EIIT	1445 (99,8)	171 (8,7)	170	145-200
	EP	685 (99,9)	169 (9,1)	168	145-190
BMI (kg/m^2)	EG	1045 (99,6)	36,7 (5,7)	36,2	18-68
p<0,001	EB	1371 (99,5)	30,8 (4,9)	30,4	18-58
	EIIT	1437 (99,2)	31,1 (5,2)	30,4	16-57
	EP	684 (99,7)	30,4 (4,9)	30,1	20-51
Obvod pasu (cm)	EG	879 (83,8)	113 (15,0)	112	70-196
p<0,001	EB	1148 (83,3)	100 (13,6)	99	58-165
	EIIT	1155 (79,8)	101 (14,2)	100	54-160
	EP	569 (82,9)	99 (13,7)	98	64-156
Systolický tlak (mm Hg)	EG	1043 (99,4)	139 (13,5)	140	90-195
p=0,556	EB	1370 (99,4)	138 (14,1)	140	95-210
	EIIT	1442 (99,6)	139 (15,0)	140	98-220
	EP	682 (99,4)	138 (15,4)	140	90-195
Diastolický tlak (mm Hg)	EG	1045 (99,6)	82 (8,6)	80	55-110
p<0,001	EB	1370 (99,4)	81 (8,4)	80	53-110
	EIIT	1445 (99,8)	81 (9,2)	80	40-115
	EP	683 (99,6)	80 (8,6)	80	54-110
Tep (p/min)	EG	1032 (98,4)	78 (9,2)	78	54-125
p<0,001	EB	1354 (98,3)	76 (9,1)	76	48-110
	EIIT	1419 (98,0)	76 (9,2)	76	42-120
	EP	658 (95,9)	75 (8,7)	75	54-104

*Vyjma pohlaví, kdy je uveden počet a procentuální zastoupení mužů, je vždy uveden počet a procento pacientů, u kterých je daná hodnota známa.

- Tabulka 4a ukazuje rozdíly v charakteristice podskupin pacientů dle podané léčby. Z výsledků je vidět, že pacienti léčení analogy GLP1 (větev EG) jsou významně mladší, trpí diabetem kratší dobu a zároveň jsou obéznější. Další statisticky významné rozdíly v základních charakteristikách (např. diastolický tlak a tep) jsou zřejmě způsobeny velkým počtem hodnocených pacientů, neboť nejsou klinicky podstatné (rozdíl v průměrech diastolického tlaku je 2 mm Hg).

Tabulka 4b Základní charakteristiky pacientů dle nasazení léčby

Parametr p-hodnota	Léčba	n (%)*	Průměr (SD)	Medián	Min-Max
Triglyceridy (mmol/l)	EG	985 (93,9)	2,5 (1,3)	2,2	0,3-15,0
p<0,001	EB	1312 (95,2)	2,4 (1,7)	2,1	0,5-29,0
	EIIT	1373 (94,8)	2,4 (1,3)	2,1	0,1-14,1
	EP	623 (90,8)	2,1 (1,1)	1,9	0,4-12,4
Celkový cholesterol (mmol/l)	EG	933 (88,9)	5,2 (1,0)	5,2	1,6-9,2
p=0,008	EB	1222 (88,7)	5,1 (1,0)	5,1	2,3-9,3
	EIIT	1268 (87,6)	5,2 (1,1)	5,1	2,0-10,2
	EP	588 (85,7)	5,1 (1,1)	5,1	2,2-9,1
LDL cholesterol (mmol/l)	EG	933 (88,9)	3,1 (0,9)	3,1	0,3-6,8
p<0,001	EB	1222 (88,7)	3,0 (0,8)	2,9	0,8-6,6
	EIIT	1268 (87,6)	3,0 (0,8)	2,9	0,6-6,3
	EP	588 (85,7)	3,0 (0,9)	2,9	1,0-6,8
HDL cholesterol (mmol/l)	EG	933 (88,9)	1,1 (0,3)	1,1	0,4-4,1
p<0,001	EB	1222 (88,7)	1,2 (0,3)	1,1	0,4-3,1
	EIIT	1268 (87,6)	1,1 (0,3)	1,1	0,5-2,9
	EP	588 (85,7)	1,2 (0,3)	1,1	0,2-3,2
Glykémie na lačno (mmol/l)	EG	1049 (100)	9,5 (2,3)	9,1	3,9-21,0
p<0,001	EB	1378 (100)	10,0 (2,5)	9,6	2,7-21,0
	EIIT	1448 (100)	9,9 (2,8)	9,4	2,9-27,7
	EP	686 (100)	9,5 (2,6)	9,1	4,4-29,2
Glykémie po jídle (mmol/l)	EG	1049 (100)	12,0 (2,6)	11,8	4,1-24,8
p<0,001	EB	1378 (100)	12,3 (2,9)	12,1	4,0-32,0
	EIIT	1448 (100)	12,7 (3,1)	12,4	2,3-28,6
	EP	686 (100)	12,7 (3,3)	12,3	2,8-37,7
HbA1c při 1. návštěvě (%)	EG	1049 (100)	7,4 (1,1)	7,2	6,1-14,0
p<0,001	EB	1378 (100)	7,5 (1,3)	7,2	6,1-15,3
	EIIT	1448 (100)	7,8 (1,3)	7,5	6,1-15,6
	EP	686 (100)	7,5 (1,2)	7,2	6,1-14,0
HbA1c po 3 měsících (%)	EG	1049 (100)	6,4 (1,1)	6,2	3,6-14,0
p<0,001	EB	1378 (100)	6,6 (1,1)	6,3	3,5-14,0
	EIIT	1448 (100)	6,7 (1,3)	6,5	3,5-14,8
	EP	686 (100)	6,6 (1,1)	6,4	3,3-14,0
HbA1c po 6 měsících (%)	EG	1049 (100)	5,9 (1,0)	5,8	3,2-12,1
p<0,001	EB	1378 (100)	6,1 (1,0)	5,9	3,1-12,5
	EIIT	1448 (100)	6,1 (1,1)	5,9	1,2-12,1
	EP	686 (100)	6,0 (1,0)	5,9	3,3-10,6

*Počet a procento pacientů, u kterých je daná hodnota známa.

- Tabulka 4b ukazuje rozdíly v krevních parametrech pacientů dle podané léčby. Z výsledků je vidět, že u všech parametrů je statisticky významný rozdíl, který je však opět dán zřejmě velkým počtem pozorování. Je třeba spíše hodnotit, zda je rozdíl mezi skupinami klinicky podstatný.
- Za zmínku stojí statisticky významný rozdíl ve vstupní hodnotě HbA1c (při 1. návštěvě).

5.1 Hodnocení významu rozdílu v glykémii postprandiální a na lačno

Pro vyhodnocení souvislosti mezi rozdílem v hodnotách glykémie a rozdílem v hodnotách glykovaného hemoglobinu po 6 měsících, byly dopočítány tyto dva údaje:

a. diference v glykémii (Δ glykémie) = glykémie po jídle - glykémie na lačno,

b. diference v glykovaném hemoglobinu (Δ HbA1c) = glykovaný hemoglobin po 6 měsících - glykovaný hemoglobin při 1. návštěvě.

- V obou případech tedy kladná hodnota značí nárůst a záporná hodnota značí pokles. Hodnocení obou diferencí celkem a dle podané léčby jsou uvedeny v tabulce 5. Z výsledků je vidět, že se skupiny pacientů dle léčby statisticky významně liší jak ve změně glykémie po jídle, tak ve snížení hodnoty HbA1c po 6 měsících.

Tabulka 5 Sumarizace Δ HbA1c a Δ glykémie dle typů léčby

	n	Průměr (SD)	Medián	Min; Max	p-hodnota
Δ glykémie (mmol/l)	4561	2,6 (2,3)	2,5	-13,6; 15,4	<0,001
PROROK - EG	1049	2,5 (2,1)	2,4	-7,6; 11,5	
PROROK - EB	1378	2,4 (2,2)	2,3	-9,3; 11,0	
PROROK - EIIT	1448	2,8 (2,3)	2,7	-13,6; 15,4	
PROROK - EP	686	3,1 (2,4)	2,9	-8,4; 12,1	
Δ HbA1c (%)	4561	-1,6 (1,2)	-1,4	-11,2; 6,3	<0,001
PROROK - EG	1049	-1,5 (1,1)	-1,4	-8,6; 4,2	
PROROK - EB	1378	-1,5 (1,2)	-1,3	-8,4; 6,3	
PROROK - EIIT	1448	-1,7 (1,3)	-1,5	-11,2; 3,8	
PROROK - EP	686	-1,5 (1,2)	-1,3	-7,6; 3,4	

*P-hodnota Kruskalova-Wallisova testu

- Nejprve jsme hodnotili význam diference v glykémii na diferenci v glykovaném hemoglobinu v celkovém pohledu bez zohlednění kategorií léčby. Dle diference v glykémii byli pacienti rozděleni do 3 podskupin - **Δ glykémie pod 2 mmol/l, Δ glykémie mezi 2-5 mmol/l, Δ glykémie nad 5 mmol/l**. Výsledky uvádí tabulka 6, z níž je vidět, že snížení glykovaného hemoglobinu (úspěšnost léčby) je závislé na kategorii dle diference v glykémii.

Tabulka 6 Hodnocení významu Δ glykémie na snížení HbA1c v celkovém pohledu bez zohlednění kategorií léčby

	n	Průměr (SD)	Medián	Min; Max	p-hodnota
Δ HbA1c (%)					<0.001
Δ glykémie ≤ 2 mmol/l	1725	-1,4 (1,2)	-1,3	-7,3; 6,3	
2 mmol/l < Δ glykémie ≤ 5 mmol/l	2272	-1,6 (1,2)	-1,4	-10,0; 2,8	
Δ glykémie > 5 mmol/l	564	-1,9 (1,4)	-1,7	-11,2; 2,6	

*P-hodnota Kruskalova-Wallisova testu

- Pro význam diference v glykémii je však důležité si uvědomit i to, že snížení HbA1c může být ovlivněno základní hladinou HbA1c, neboť pacienti s nižší vstupní hodnotou HbA1c se nemůžou v čase zlepšit tolik jako pacienti s hodnotou HbA1c vyšší. Rozdíl ve vstupních hodnotách HbA1c dle diference v glykémii ukazuje tabulka 7.

Tabulka 7 Hodnocení vstupní hodnoty HbA1c dle Δ glykémie bez zohlednění kategorií léčby

	n	Průměr (SD)	Medián	Min; Max	p-hodnota
HbA1c při 1. návštěvě (%)					
Δ glykémie ≤ 2 mmol/l	1725	7,5 (1,3)	7,1	6,1; 14,0	
2 mmol/l < Δ glykémie ≤ 5 mmol/l	2272	7,6 (1,2)	7,3	6,1; 15,6	<0.001
Δ glykémie > 5 mmol/l	564	8,0 (1,5)	7,6	6,1; 15,3	

*P-hodnota Kruskalova-Wallisova testu

- Stejně tak je vhodné adjustovat význam diference v glykémii na vliv dalších faktorů – věku, délky trvání DM a BMI. Výsledky uvádí tabulka 8. Výsledné koeficienty vyjadřují změnu ve snížení HbA1c při změně daného faktoru o jednu jednotku. Např. snížení HbA1c je výraznější o -0,612 s každou další jednotkou HbA1c při vstupním vyšetření (referenční hodnotou je zde hodnota HbA1c=6), zatímco menší rozdíl v glykémii snížení v HbA1c zmenšuje, a to o 0,149 v případě Δ glykémie mezi 2-5 mmol/l a o 0,248 v případě Δ glykémie pod 2 mmol/l (referenční skupinou je zde Δ glykémie nad 5 mmol/l).

- Z výsledků je tedy vidět, že snížení glykovaného hemoglobinu (úspěšnost léčby) je stále statisticky významně asociováno s kategorií dle diference v glykémii. Z toho plyne, že rozdíl v glykémii postprandiální a na lačno je schopen predikovat úspěšnost léčby (snížení HbA1c) pacientů s DM 2. typu i po adjustování na vliv hlavních faktorů ovlivňujících stav pacienta s diabetem.

Tabulka 8 Hodnocení významu Δ glykémie na Δ HbA1c po adjustaci na vliv dalších faktorů bez zohlednění kategorií léčby

Parametr	Koeficient*	95% IS	p-hodnota
Věk	0,002	-0,001; 0,005	0,244
BMI	0,014	0,010; 0,019	<0,001
Doba trvání DM	0,020	0,016; 0,025	<0,001
HbA1c při 1. návštěvě	-0,612	-0,634; -0,590	<0,001
Diference v glykémii			
Δ glykémie ≤ 2 mmol/l	0,248	0,157; 0,340	<0,001
2 mmol/l < Δ glykémie ≤ 5 mmol/l	0,149	0,060; 0,237	0,001
Δ glykémie > 5 mmol/l	0	-	-

*Koeficient vyjadřuje změnu ve snížení HbA1c při změně daného faktoru o jednu jednotku (snížení HbA1c je výraznější o -0,612 s každou jednotkou HbA1c při vstupním vyšetření – jako referenční hladina je uvažována hodnota HbA1c = 6).

- Dále je otázkou, jaká terapie je v jednotlivých skupinách pacientů definovaných dle diference v glykémii nejúčinnější ve smyslu snížení hodnoty HbA1c. Dále jsme tedy modelovali vliv jednotlivých větví (typů léčby) na snížení HbA1c v rámci 3 podskupin pacientů dle diference v glykémii. Počty pacientů v jednotlivých podskupinách jsou sumarizovány v tabulce 9, výsledky pak uvádí tabulka 10.

Tabulka 9 Počty pacientů dle diference v glykémii a nasazené terapii

Hodnota Δ glykémie	n (%)
Δ glykémie ≤ 2 mmol/l	**1725**
PROROK - EG	431 (25,0)
PROROK - EB	579 (33,6)
PROROK - EIIT	504 (29,2)
PROROK - EP	211 (12,2)
2 mmol/l < Δ glykémie ≤ 5 mmol/l	**2272**
PROROK - EG	523 (23,0)
PROROK - EB	664 (29,2)
PROROK - EIIT	735 (32,4)
PROROK - EP	350 (15,4)
Δ glykémie > 5 mmol/l	**564**
PROROK - EG	95 (16,8)
PROROK - EB	135 (23,9)
PROROK - EIIT	209 (37,1)
PROROK - EP	125 (22,2)

- Tabulka 10 ukazuje výsledky tří modelů dle kategorií diference v glykémii. Každý model separátně hodnotí vliv jednotlivých typů léčby na snížení HbA1c po adjustování na vliv dalších faktorů ovlivňujících stav pacienta s diabetem - věku, délky trvání DM a BMI.

- Z výsledků pro podskupinu pacientů s Δ glykémie pod 2 mmol/l je vidět, že významný vliv na snížení HbA1c má BMI, délka trvání DM i vstupní hodnota HbA1c (všechny p<0,001). Zároveň lze říci, že i pacienti léčení analogy GLP1 (větev EG) vykazují výraznější snížení v HbA1c (o -0,198) než referenční skupina – skupina s premixovanými inzulíny, EP (p=0,026). Ostatní typy léčby se od skupiny EP statisticky významně neliší. Vzhledem k velkému počtu pacientů ve studii je však otázkou, zda hodnota -0,198 představuje klinicky podstatnou změnu ve snížení HbA1c nebo nikoliv. Stejně tak je otázkou, zda nejvyšší účinnost ve větvi EG nemůže souviset i s dalšími charakteristikami pacientů léčených ve větvi EG, které nejsou v modelu zohledněny – v popisné části reportu totiž bylo doloženo, že se pacienti ve větvi EG poměrně výrazně od zbytku souboru liší.

- Z výsledků pro podskupinu pacientů s Δ glykémie mezi 2-5 mmol/l je vidět, že významný vliv na snížení HbA1c má opět BMI, délka trvání DM i vstupní hodnota HbA1c (všechny p<0,001). Zároveň lze říci, že jednotlivé typy léčby se ve vlivu na snížení hodnot HbA1c statisticky významně neliší (všechna p>0,05).

- Z výsledků pro podskupinu pacientů s Δ glykémie nad 5 mmol/l je vidět, že významný vliv na snížení HbA1c má již jen délka trvání DM a vstupní hodnota HbA1c (obě p<0,001). Stejně jako v případě první skupiny lze ale říci, že pacienti léčení analogy GLP1 (větev EG) vykazují výraznější snížení v HbA1c (o -0,351) než referenční skupina – skupina s premixovanými inzulíny, EP (p=0,020). Ostatní typy léčby se od skupiny EP statisticky významně neliší. Stejně jako v případě první skupiny je však otázkou, zda je tento výsledek klinicky podstatný a zda nesouvisí i s dalšími charakteristikami pacientů léčených ve větvi EG, které nejsou v modelu zohledněny.

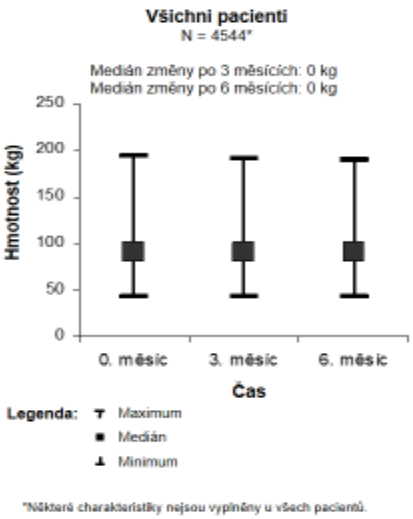
Tabulka 10 Hodnocení významu typu léčby na Δ HbA1c po adjustaci na vliv dalších faktorů – výsledky tří modelů dle kategorií diference v glykémii

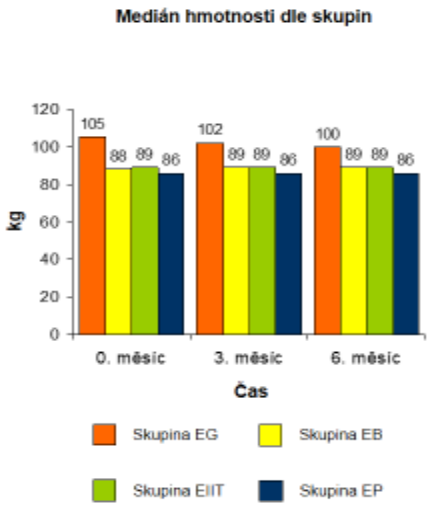
Diference v glykémii	Parametr	Koeficient*	95% IS	p-hodnota
Δ glykémie ≤ 2 mmol/l	**Věk**	0,002	-0,003; 0,007	0,537
	BMI	0,023	0,014; 0,031	<0,001
	Doba trvání DM	0,022	0,014; 0,030	<0,001
	HbA1c při 1. návštěvě	-0,594	-0,631; -0,558	<0,001
	Léčba			
	PROROK - EG	-0,198	-0,372; -0,023	0,026
	PROROK - EB	-0,076	-0,229; 0,077	0,328
	PROROK - EIIT	0,012	-0,146; 0,169	0,884
	PROROK - EP	0	-	-
2 mmol/l < Δ glykémie ≤ 5 mmol/l	**Věk**	0,001	-0,003; 0,005	0,696
	BMI	0,016	0,009; 0,024	<0,001
	Doba trvání DM	0,015	0,009; 0,022	<0,001
	HbA1c při 1. návštěvě	-0,603	-0,635; -0,571	<0,001
	Léčba			
	PROROK - EG	-0,079	-0,216; 0,059	0,263
	PROROK - EB	0,081	-0,040; 0,201	0,191
	PROROK - EIIT	0,015	-0,105; 0,135	0,804
	PROROK - EP	0	-	-
Δ glykémie > 5 mmol/l	**Věk**	-0,002	-0,012; 0,008	0,633
	BMI	0,017	-0,001; 0,034	0,059
	Doba trvání DM	0,027	0,015; 0,039	<0,001
	HbA1c při 1. návštěvě	-0,708	-0,765; -0,651	<0,001
	Léčba			
	PROROK - EG	-0,351	-0,647; -0,055	0,020
	PROROK - EB	0,017	-0,226; 0,260	0,889
	PROROK - EIIT	-0,088	-0,310; 0,135	0,440
	PROROK - EP	0	-	-

*Koeficient vyjadřuje změnu ve snížení HbA1c při změně daného faktoru o jednu jednotku (u pacientů s Δ glykémie pod 2 mmol/l je snížení HbA1c výraznější o -0,594 s každou jednotkou HbA1c při vstupním vyšetření – jako referenční hladina je uvažována hodnota HbA1c = 6).

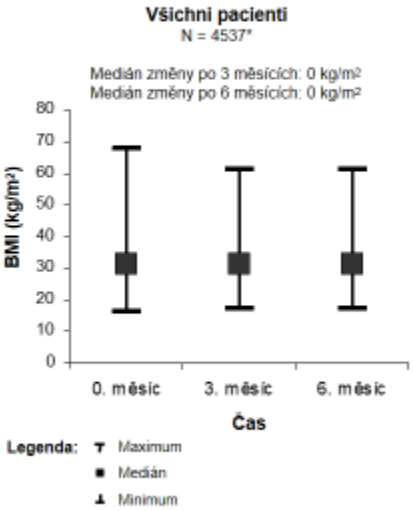
5. 2 Vývoj sledovaných charakteristik v grafech

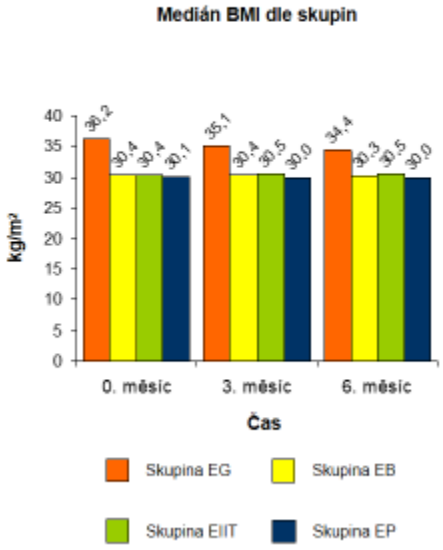
Vývoj hmotnosti v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin



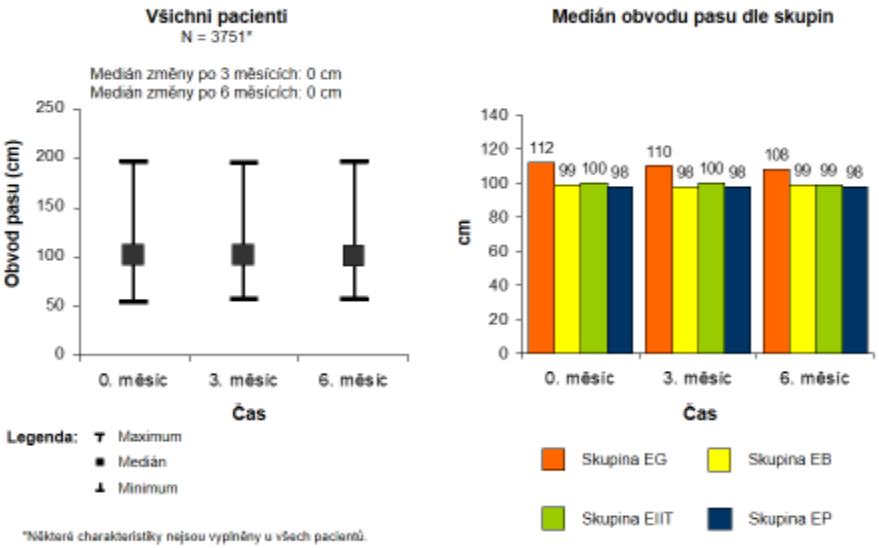


Vývoj BMI (index tělesné hmotnosti) v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin

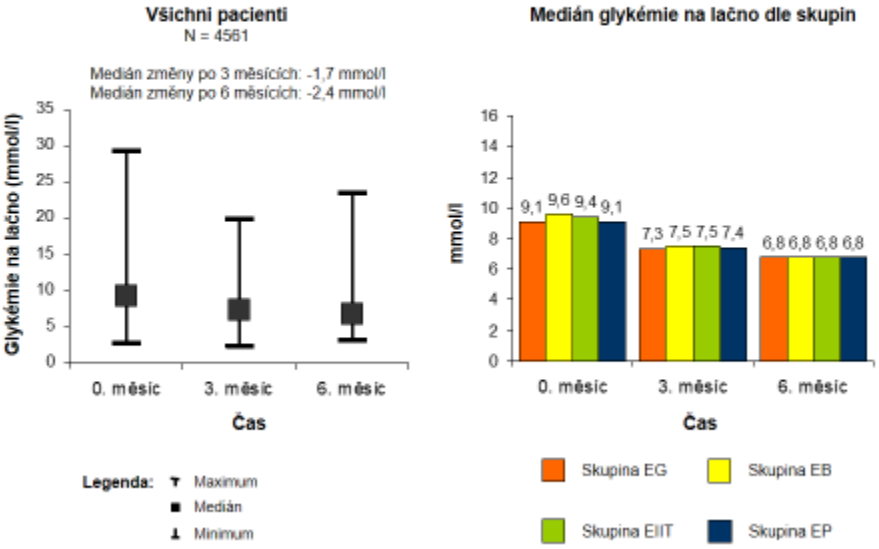




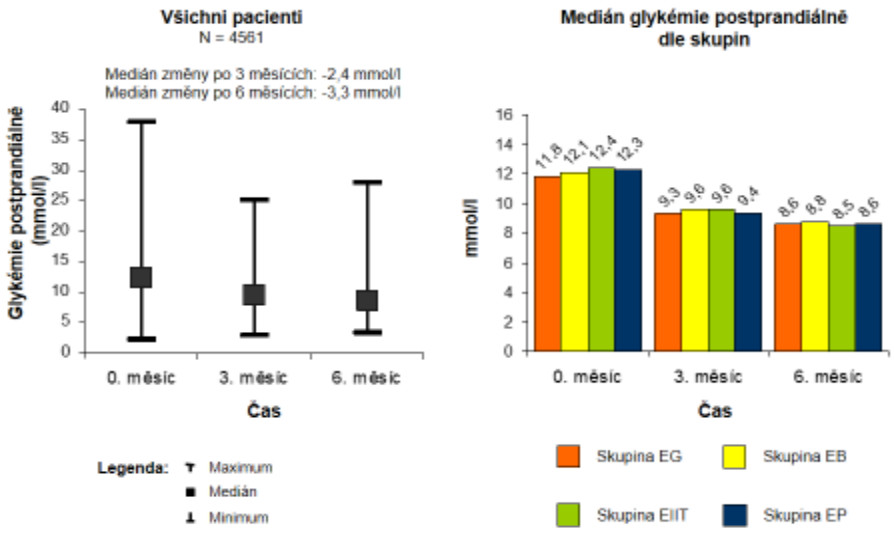
Vývoj obvodu pasu v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin



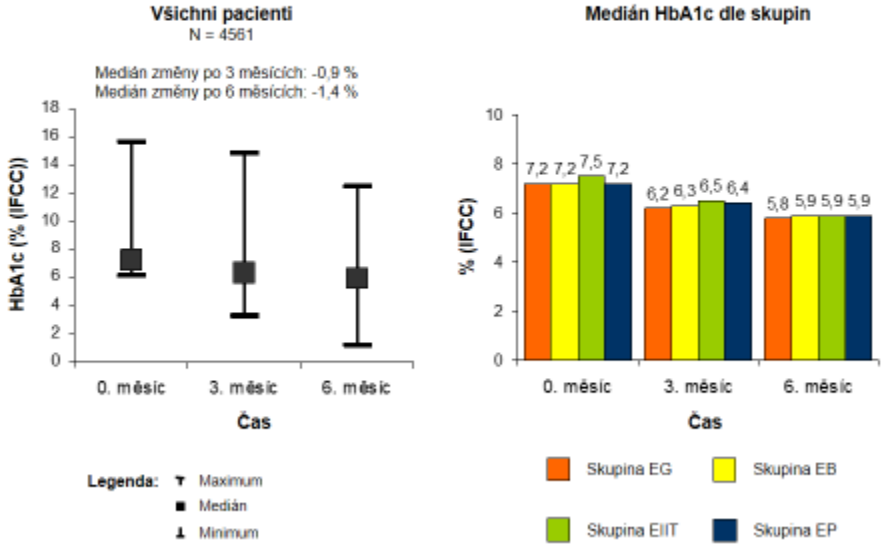
Vývoj glykémie na lačno v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin



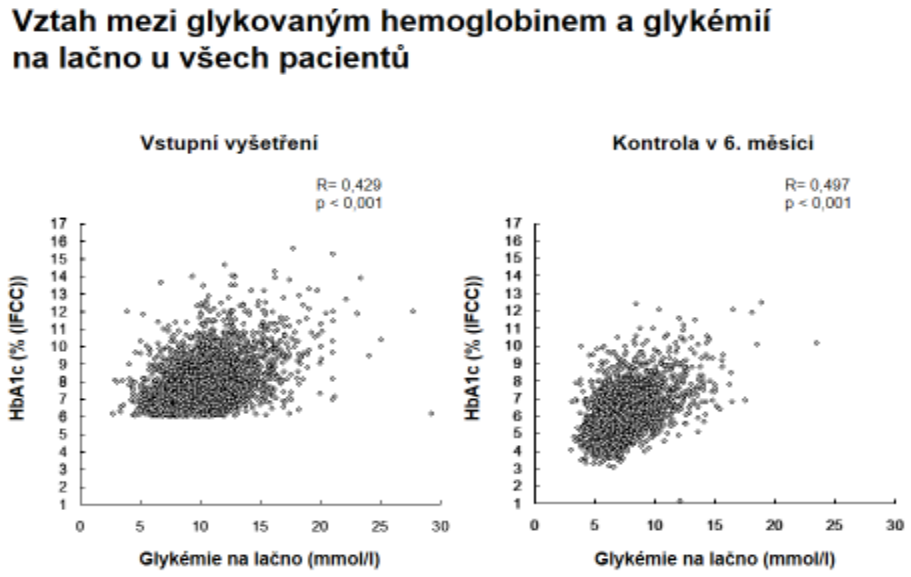
Vývoj glykémie postprandiálně v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin

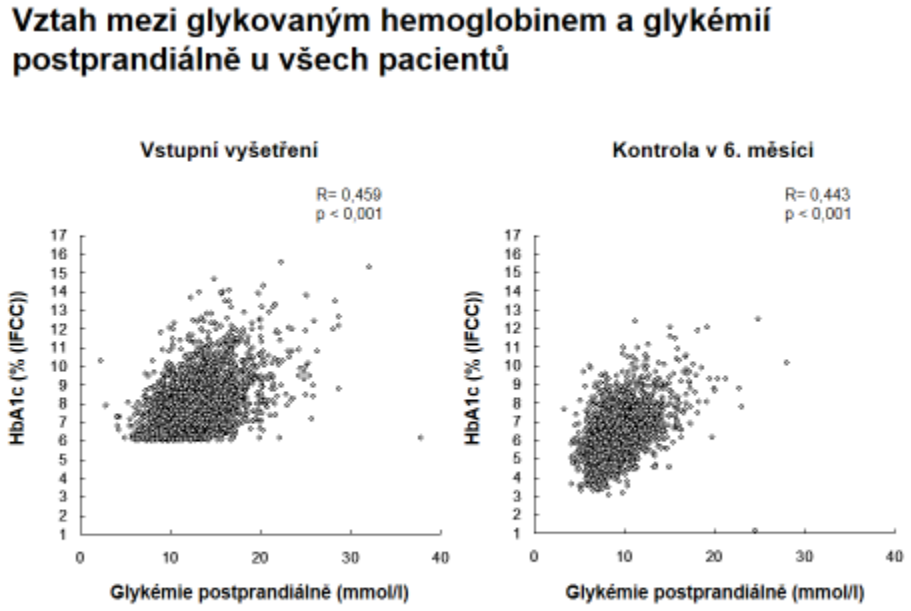


Vývoj glykovaného hemoglobinu v čase u všech pacientů a jednotlivých skupin

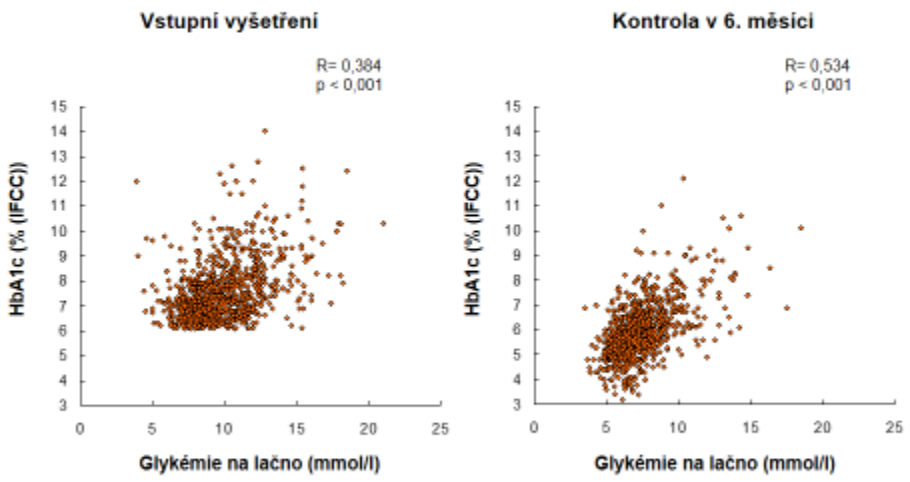


5.3 Ověření korelace glykémie změřených nalačno a postprandiálně s výsledným glykovaným hemoglobinem

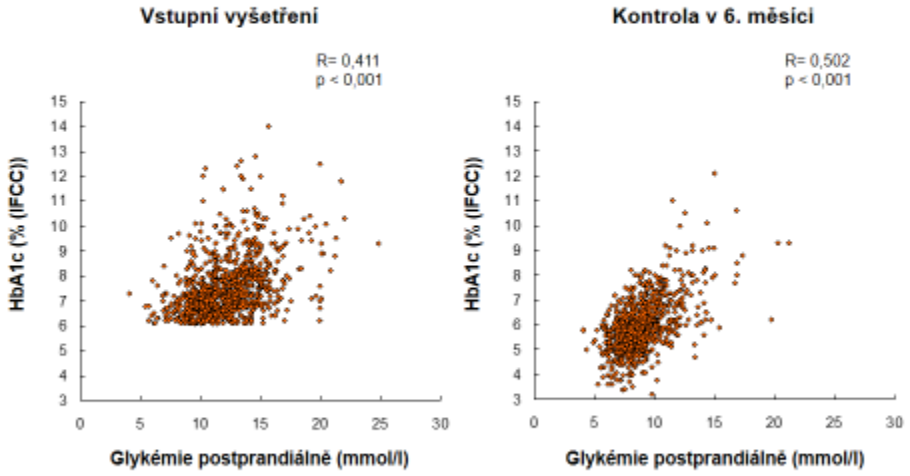




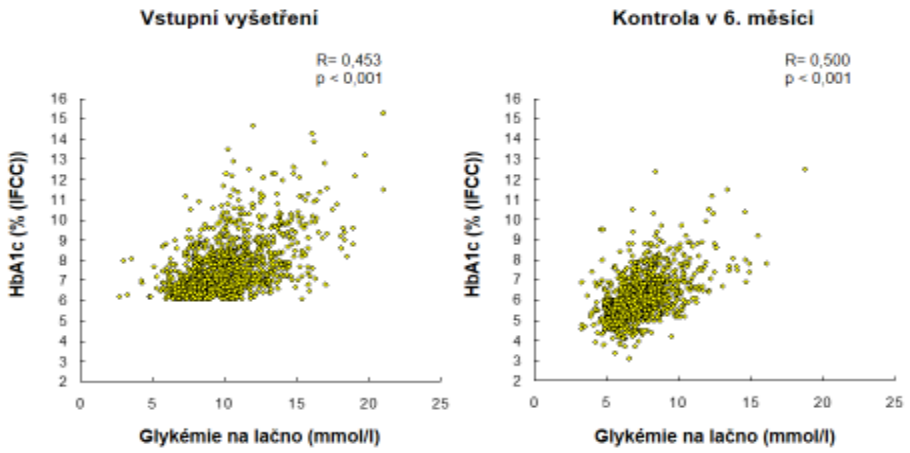
Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií na lačno u skupiny EG



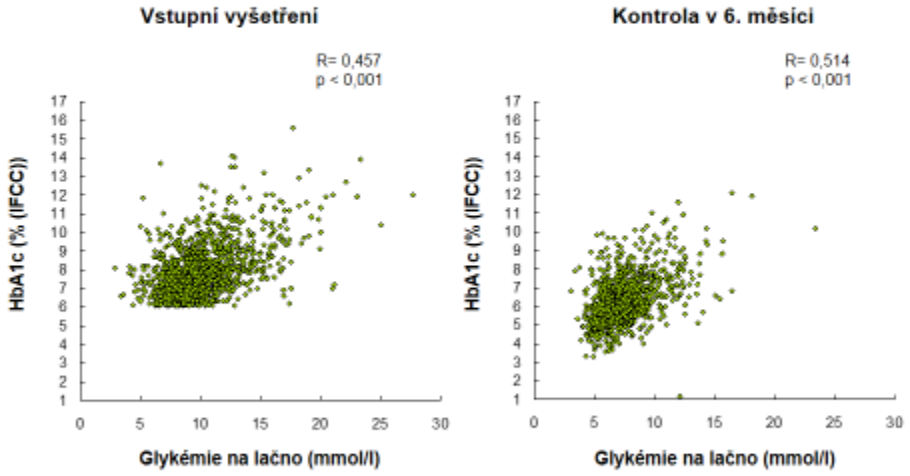
Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií postprandiálně u skupiny EG



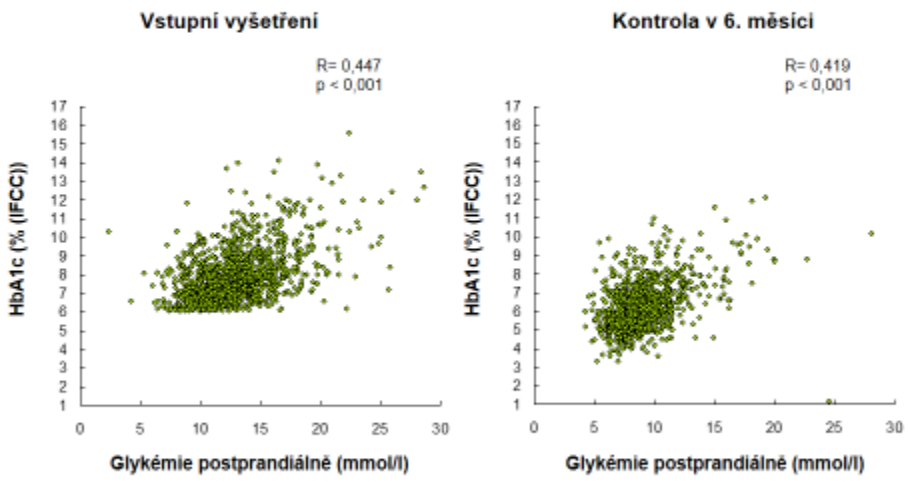
Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií na lačno u skupiny EB



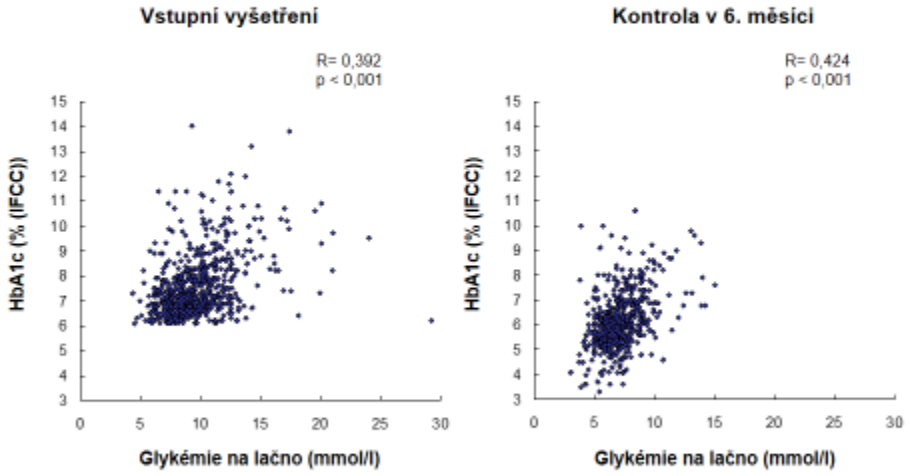
Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií na lačno u skupiny EIIT



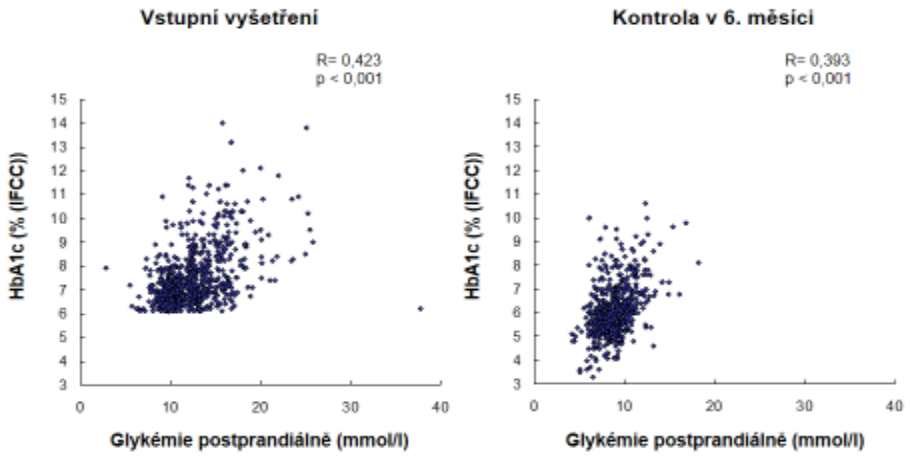
Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií postprandiálně u skupiny EIIT



Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií na lačno u skupiny EP

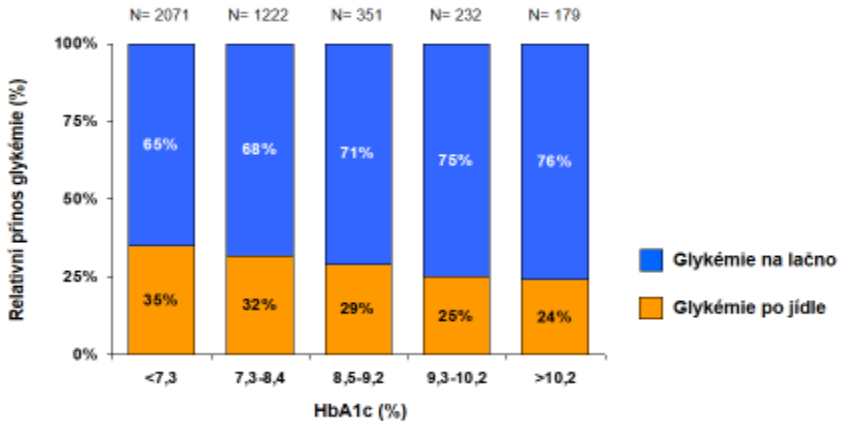


Vztah mezi glykovaným hemoglobinem a glykémií postprandiálně u skupiny EP



5.4 Relativní přínos glykémie na lačno a po jídle

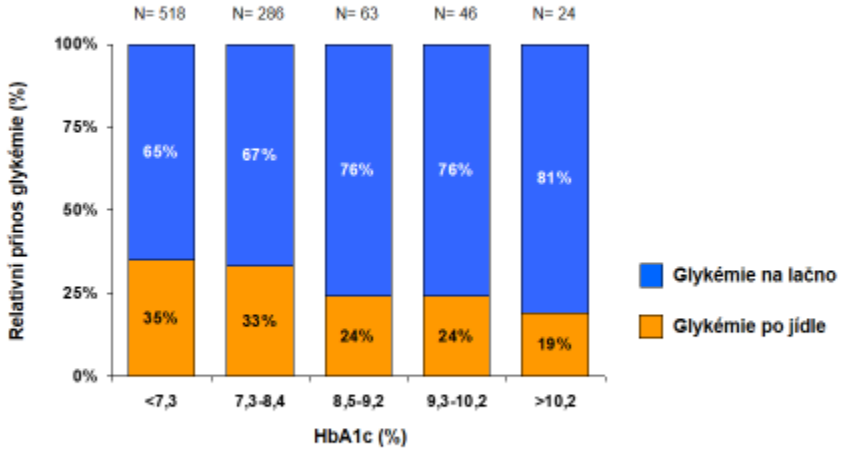
Relativní přínos glykémie na lačno a po jídle na hodnoty glykovaného hemoglobinu – všichni pacienti



Hodnocená kohorta pacientů: N= 4055 pacientů s glykémií na lačno při 1. návštěvě > 6 mmol/l, u kterých po jídle došlo ke zvýšení glykémie.

Metodika výpočtu a kategorizace pro HbA1c byla převzata z článku:
Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. Diabetes Care 2003; 26: 881–885.

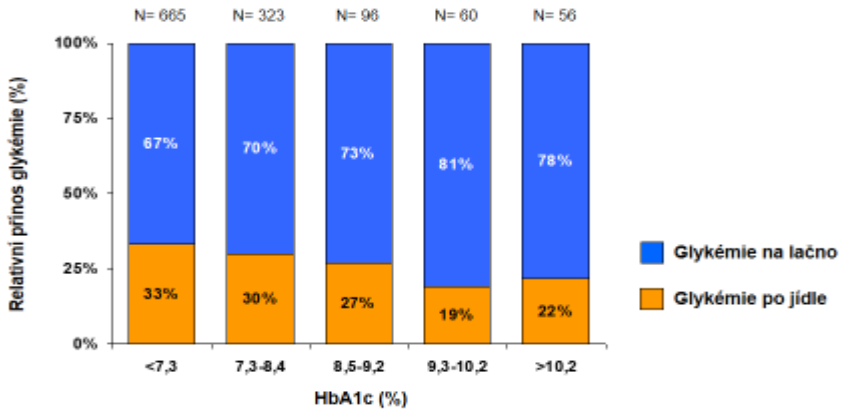
Relativní přínos glykémie na lačno a po jídle na hodnoty glykovaného hemoglobinu - skupina EG



Hodnocená kohorta pacientů: N= 937 pacientů v léčebné skupině EG s glykémií na lačno při 1. návštěvě > 6 mmol/l, u kterých po jídle došlo ke zvýšení glykémie.

Metodika výpočtu a kategorizace pro HbA1c byla převzata z článku:
Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. Diabetes Care 2003; 26: 881–885.

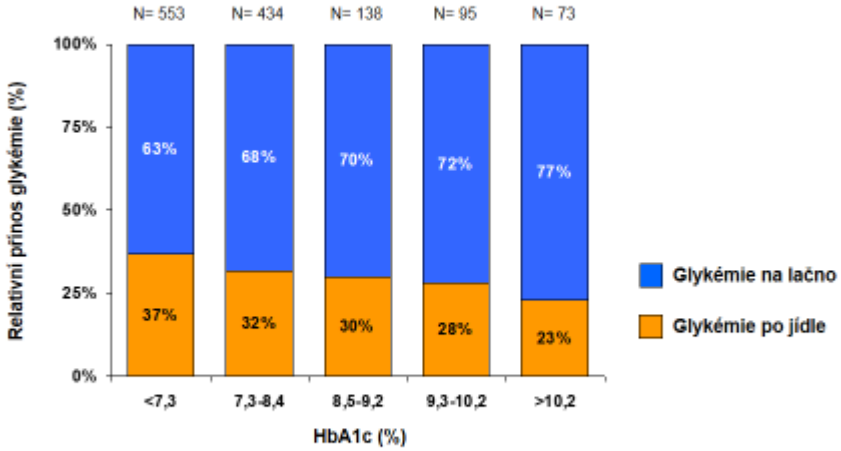
Relativní přínos glykémie na lačno a po jídle na hodnoty glykovaného hemoglobinu - skupina EB



Hodnocená kohorta pacientů: N= 1200 pacientů v léčebné skupině EB s glykémií na lačno při 1. návštěvě > 6 mmol/l, u kterých po jídle došlo ke zvýšení glykémie.

Metodika výpočtu a kategorizace pro HbA1c byla převzata z článku:
Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. Diabetes Care 2003; 26: 881–885.

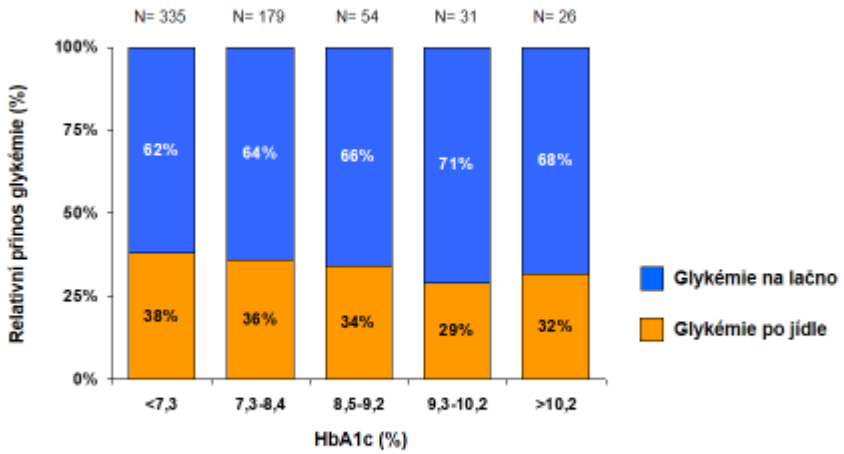
Relativní přínos glykémie na lačno a po jídle na hodnoty glykovaného hemoglobinu - skupina EIIT



Hodnocená kohorta pacientů: N= 1293 pacientů v léčebné skupině EIIT s glykémií na lačno při 1. návštěvě > 6 mmol/l, u kterých po jídle došlo ke zvýšení glykémie.

Metodika výpočtu a kategorizace pro HbA1c byla převzata z článku:
Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. Diabetes Care 2003; 26: 881–885.

Relativní přínos glykémie na lačno a po jídle na hodnoty glykovaného hemoglobinu - skupina EP

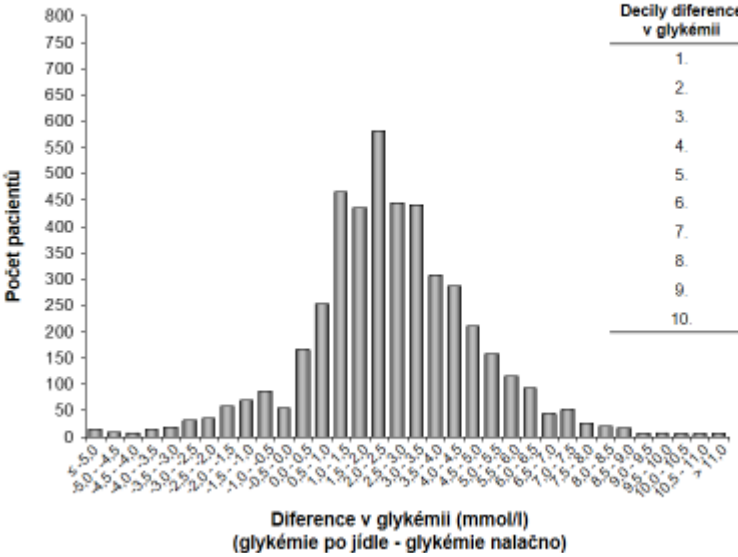


Hodnocená kohorta pacientů: N= 625 pacientů v léčebné skupině EP s glykémií na lačno při 1. návštěvě > 6 mmol/l, u kterých po jídle došlo ke zvýšení glykémie.

Metodika výpočtu a kategorizace pro HbA1c byla převzata z článku:
Monnier L, Lapinski H, Colette C. Contributions of fasting and postprandial plasma glucose increments to the overall diurnal hyperglycemia of type 2 diabetic patients: variations with increasing levels of HbA1c. Diabetes Care 2003; 26: 881–885.

5.5 Diference v glykémii

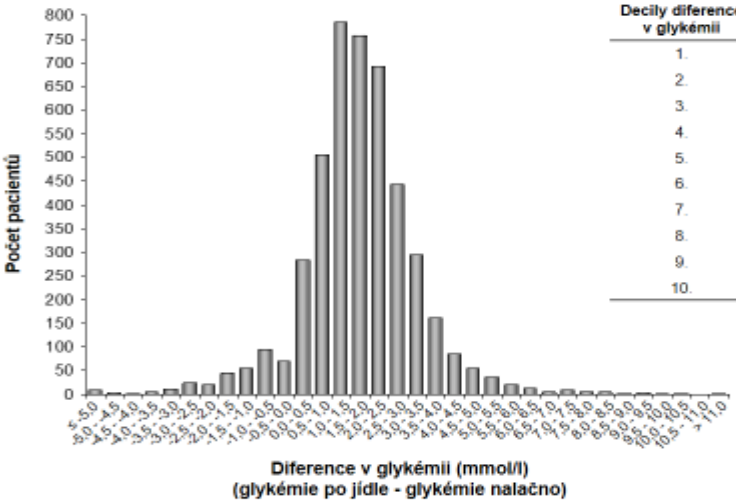
Diference v glykémii při vstupním vyšetření u všech pacientů



N = 4561

Decily diference v glykémii	Hodnoty diference (mmol/l)
1.	-13,6 - 0,3
2.	0,3 - 1,2
3.	1,2 - 1,6
4.	1,6 - 2,1
5.	2,1 - 2,5
6.	2,5 - 3,0
7.	3,0 - 3,5
8.	3,5 - 4,3
9.	4,3 - 5,4
10.	5,4 - 15,4

Diference v glykémii při kontrole v 6. měsíci u všech pacientů

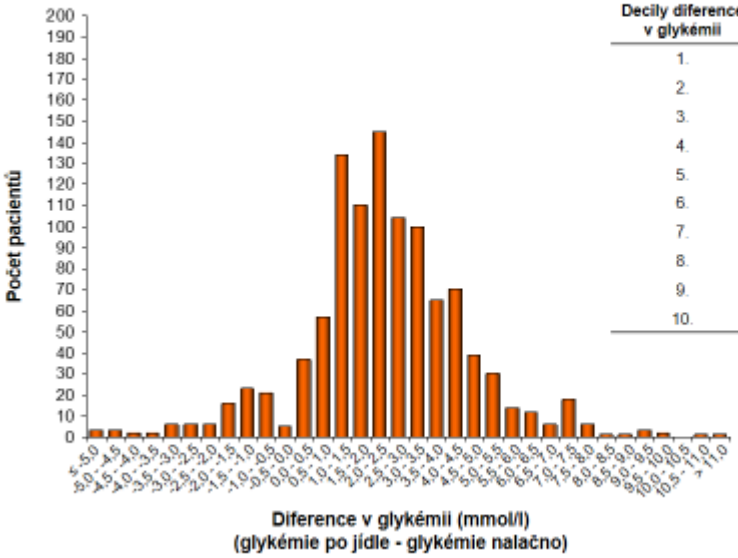


N = 4506*

Decily diference v glykémii	Hodnoty diference (mmol/l)
1.	-10,7 - 0,3
2.	0,3 - 0,8
3.	0,8 - 1,2
4.	1,2 - 1,5
5.	1,5 - 1,8
6.	1,8 - 2,1
7.	2,1 - 2,4
8.	2,4 - 2,8
9.	2,8 - 3,4
10.	3,4 - 13,5

*Hodnoty glykémie v 6. měsíci nejsou vyplněny u všech pacientů.

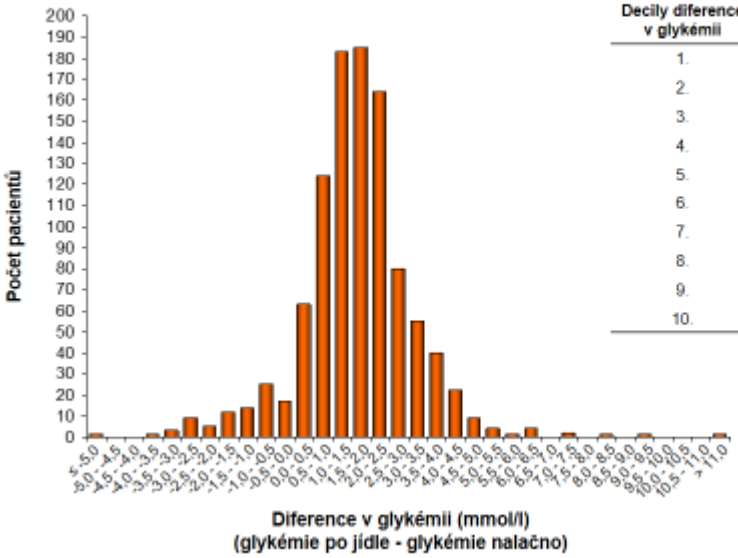
Diference v glykémii při vstupním vyšetření u skupiny EG



N = 1049

Decily diference v glykémii	Hodnoty diference (mmol/l)
1.	-7,6 - 0,3
2.	0,3 - 1,2
3.	1,2 - 1,5
4.	1,5 - 2,0
5.	2,0 - 2,4
6.	2,4 - 2,8
7.	2,8 - 3,3
8.	3,3 - 4,0
9.	4,0 - 4,9
10.	4,9 - 11,5

Diference v glykémii při kontrole v 6. měsíci u skupiny EG



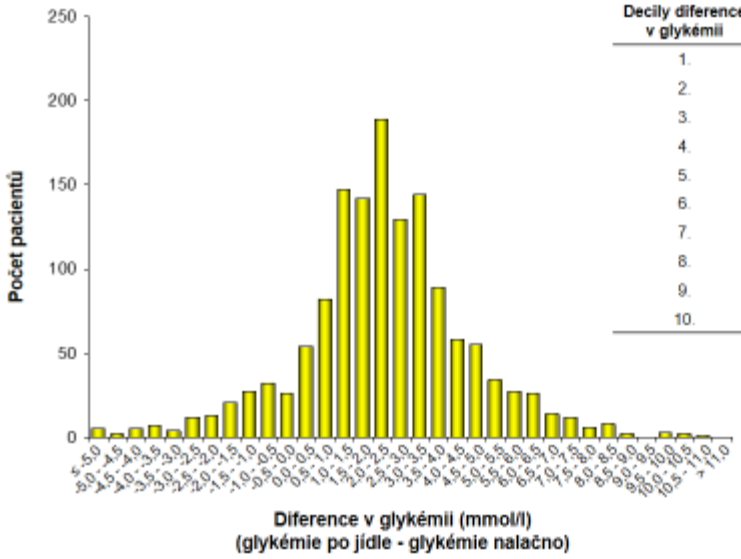
N = 1026*

Decily diference v glykémii	Hodnoty diference (mmol/l)
1.	-8,9 - 0,2
2.	0,2 - 0,8
3.	0,8 - 1,2
4.	1,2 - 1,4
5.	1,4 - 1,7
6.	1,7 - 1,9
7.	1,9 - 2,2
8.	2,2 - 2,6
9.	2,6 - 3,3
10.	3,3 - 13,5

*Hodnoty glykémie v 6. měsíci nejsou vyplněny u všech pacientů.

Diabetická asociace České republiky • V Úvalu 84, 150 00 Praha 5 Motol, www.diabetickaasociace.cz
IČ: 27028054 • DIČ: CZ27028054 • Bankovní spojení: 51-1115180237/0100, KB Praha 1

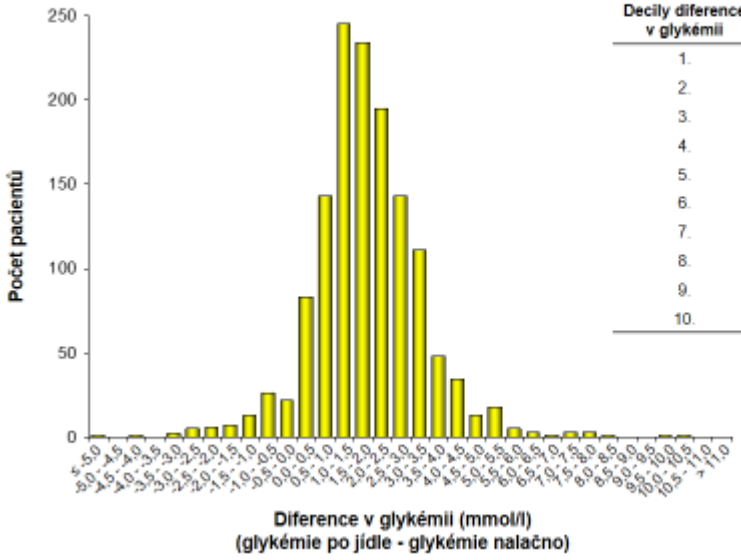
Diference v glykémii při vstupním vyšetření u skupiny EB



N = 1378

Decily diference v glykémii	Hodnoty diference (mmol/l)
1.	-9,3 - -0,2
2.	-0,2 - 1,0
3.	1,0 - 1,5
4.	1,5 - 1,9
5.	1,9 - 2,3
6.	2,3 - 2,8
7.	2,8 - 3,3
8.	3,3 - 3,9
9.	3,9 - 5,0
10.	5,0 - 11,0

Diference v glykémii při kontrole v 6. měsíci u skupiny EB

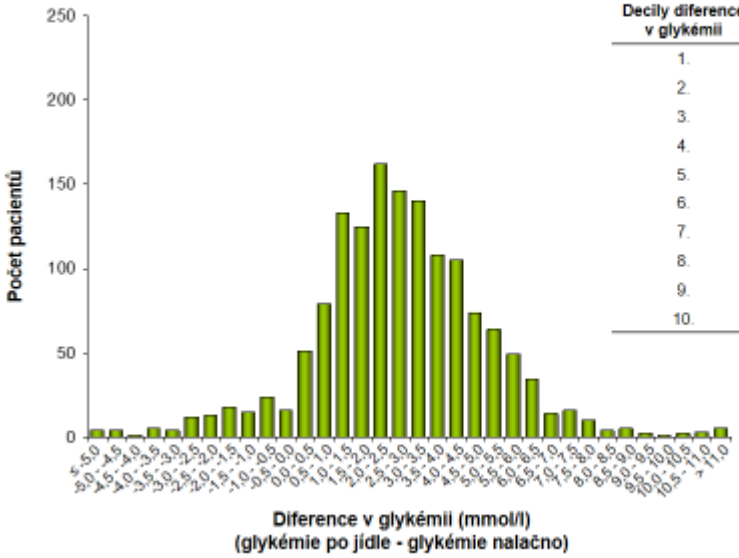


N = 1368*

Decily diference v glykémii	Hodnoty diference (mmol/l)
1.	-10,7 - 0,5
2.	0,5 - 0,9
3.	0,9 - 1,2
4.	1,2 - 1,5
5.	1,5 - 1,8
6.	1,8 - 2,1
7.	2,1 - 2,5
8.	2,5 - 2,9
9.	2,9 - 3,5
10.	3,5 - 10,1

*Hodnoty glykémie v 6. měsíci nejsou vyplněny u všech pacientů.

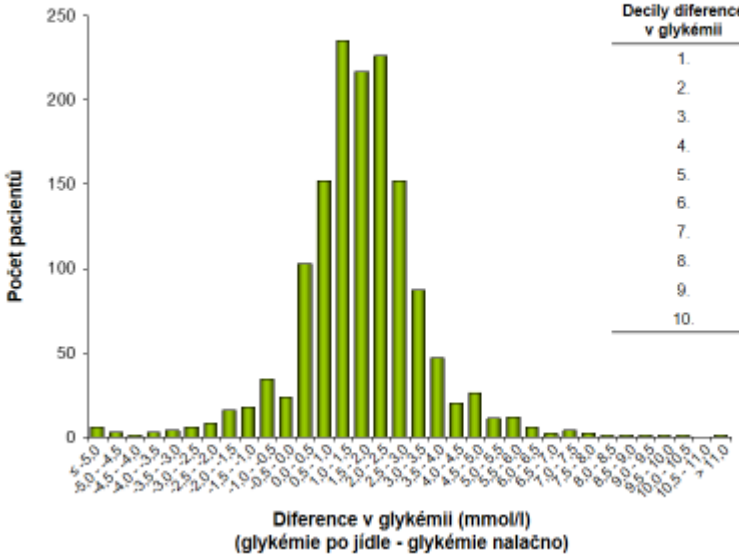
Diference v glykémii při vstupním vyšetření u skupiny EIIT



N = 1448

Decily diference v glykémii	Hodnoty diference (mmol/l)
1.	-13,6 - 0,4
2.	0,4 - 1,2
3.	1,2 - 1,8
4.	1,8 - 2,3
5.	2,3 - 2,7
6.	2,7 - 3,2
7.	3,2 - 3,8
8.	3,8 - 4,5
9.	4,5 - 5,5
10.	5,5 - 15,4

Diference v glykémii při kontrole v 6. měsíci u skupiny EIIT

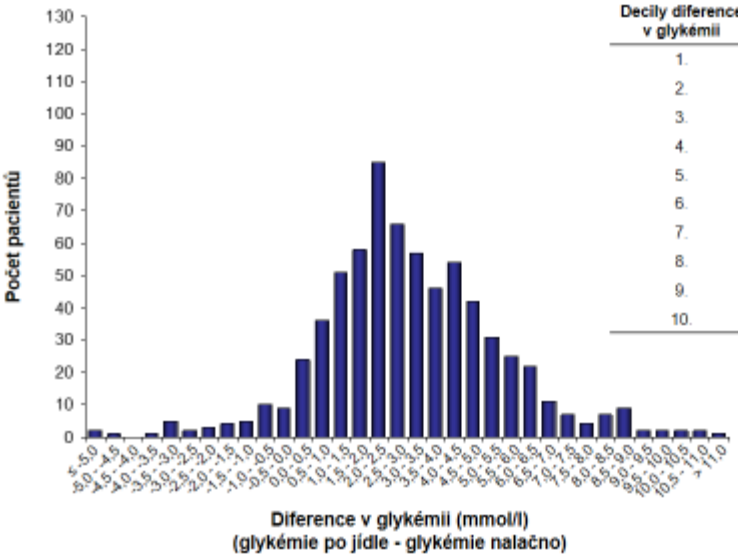


N = 1431*

Decily diference v glykémii	Hodnoty diference (mmol/l)
1.	-10,1 - 0,2
2.	0,2 - 0,8
3.	0,8 - 1,2
4.	1,2 - 1,5
5.	1,5 - 1,8
6.	1,8 - 2,1
7.	2,1 - 2,4
8.	2,4 - 2,8
9.	2,8 - 3,5
10.	3,5 - 12,4

*Hodnoty glykémie v 6. měsíci nejsou vyplněny u všech pacientů.

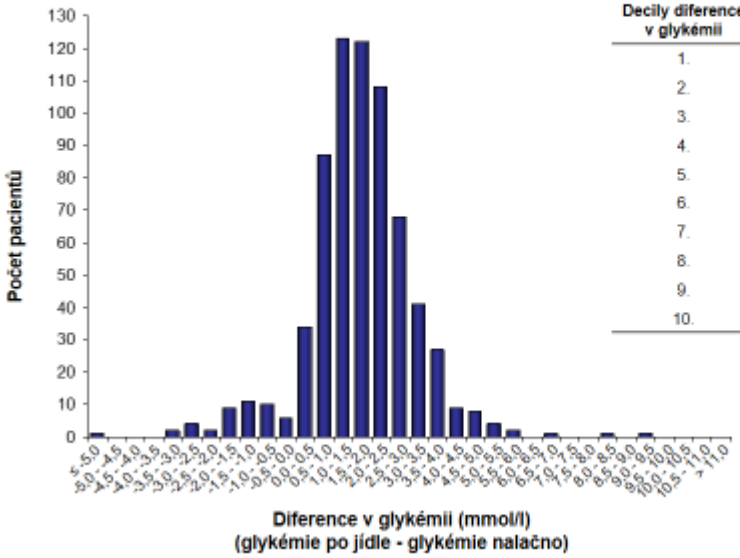
Diference v glykémii při vstupním vyšetření u skupiny EP



N = 686

Decily diference v glykémii	Hodnoty diference (mmol/l)
1.	-8,4 - 0,6
2.	0,6 - 1,5
3.	1,5 - 2,0
4.	2,0 - 2,4
5.	2,4 - 2,9
6.	2,9 - 3,5
7.	3,5 - 4,2
8.	4,2 - 4,9
9.	4,9 - 6,1
10.	6,1 - 12,1

Diference v glykémii při kontrole v 6. měsíci u skupiny EP



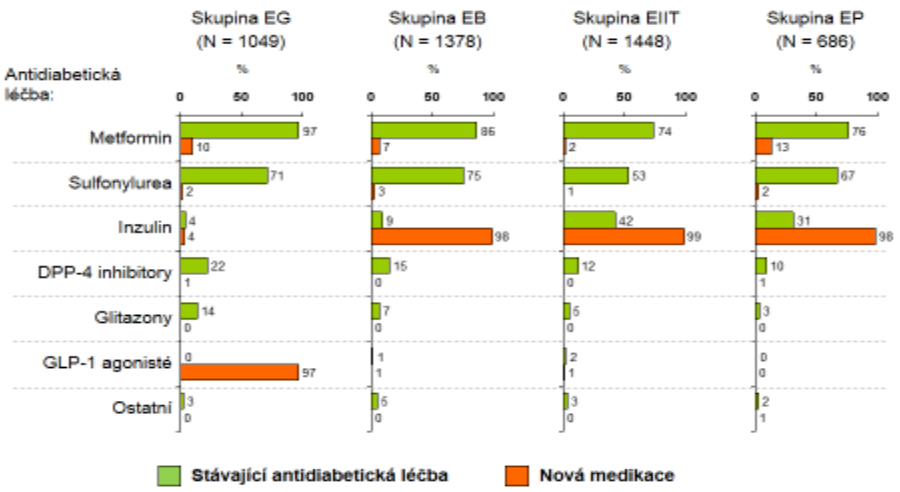
N = 681*

Decily diference v glykémii	Hodnoty diference (mmol/l)
1.	-6,1 - 0,5
2.	0,5 - 0,9
3.	0,9 - 1,2
4.	1,2 - 1,5
5.	1,5 - 1,7
6.	1,7 - 2,0
7.	2,0 - 2,3
8.	2,3 - 2,7
9.	2,7 - 3,3
10.	3,3 - 9,2

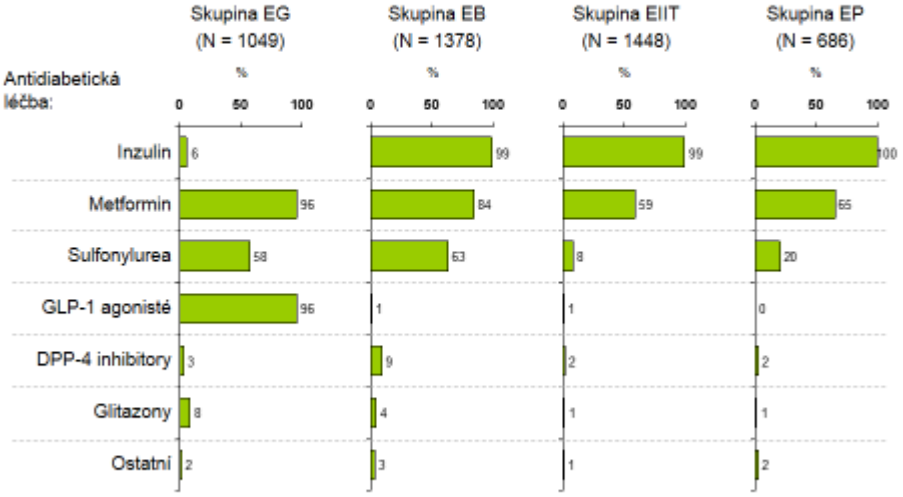
*Hodnoty glykémie v 6. měsíci nejsou vyplněny u všech pacientů.

5.6 Nasazená léčba

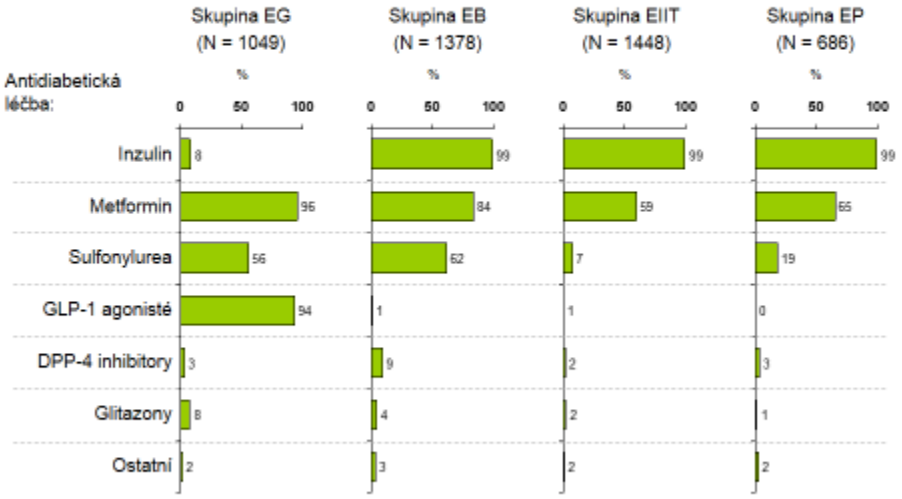
Stávající antidiabetická léčba a nová medikace zaznamenaná při vstupním vyšetření dle skupin pacientů



Antidiabetická léčba včetně nové medikace zaznamenaná při kontrolním vyšetření po 3 měsících dle skupin pacientů



Antidiabetická léčba včetně nové medikace zaznamenaná při kontrolním vyšetření po 6 měsících dle skupin pacientů



5. 7 Závěr

Neintervenční observační projekt PROROK prokázal, že je možné s jistou mírou spolehlivosti predikovat podle klinických parametrů potenciální účinnost vybrané antidiabetické terapie a tedy individualizovat výběr terapie.

6.0 LITERATURA

1. Pelikánová T, Bartoš V. et al.: Praktická diabetologie. 5. vydání, Maxdorf, Praha
2. Jawadi MH, Ho LS. Stability and reproducibility of the biologic activity of premixed short-acting and intermediate-acting insulins. Am J Med. 1986 Sep;81(3):467-71.
3. Davis SN, Thompson CJ, Brown MD, Home PD, Alberti KG. A comparison of the pharmacokinetics and metabolic effects of human regular and NPH insulin mixtures. Diabetes Res Clin Pract. 1991 Aug;13(1-2):107-17
4. Taylor JR, Campbell KM. Insulin analogs for the management of type 2 diabetes. Am J Health Syst Pharm. 2013 Feb 15;70(4):320-34.
5. Garber AJ. Premixed insulin analogues for the treatment of diabetes mellitus. Drugs. 2006;66(1):31-49.
6. Heise T, Eckers U, Kanc K, Nielsen JN, Nosek L. The pharmacokinetic and pharmacodynamic properties of different formulations of biphasic insulin aspart: a randomized, glucose clamp, crossover study. Diabetes Technol Ther. 2008Dec;10(6):479-85.
7. Malone JK, Woodworth JR, Arora V, Yang H, Campaigne BN, Hallé JP, Yale JF, Grossman LD. Improved postprandial glycemic control with Humalog Mix75/25 after a standard test meal in patients with type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2000 Feb;22(2):222-30
8. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, Milicevic Z, Jones CA, Sarwat S, Tan MH. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. Clin Ther. 2007 Nov;29(11):2349-64.
9. The Diabetes Control and Complications Trial (DCCT). Design and methodologic considerations for the feasibility phase. The DCCT Research Group. Diabetes. 1986 May;35(5):530-45.
10. The DCCT Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;329:977–986.
11. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
12. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care. 1991 Mar;14(3):173-94.
13. Kahn SE. The pathophysiologic defects of type 2 diabetes. Abnormal insulin action and impaired insulin secretion. Postgrad Med. 2000 May 15;107(6 Suppl Key):11-5.
14. ORIGIN Trial Investigators, Gerstein HC, Bosch J, Dagenais GR, Díaz R, Jung H, Maggioni AP, Pogue J, Probstfield J, Ramachandran A, Riddle MC, Rydén LE, Yusuf S. Basal insulin and cardiovascular and other outcomes in dysglycemia. N Engl J Med. 2012 Jul 26;367(4):319-28.
15. Holman RR, Thorne KI, Farmer AJ, Davies MJ, Keenan JF, Paul S, Levy JC; 4-T Study Group. Addition of biphasic, prandial, or basal insulin to oral therapy in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2007 Oct 25;357(17):1716-30.
16. Holman RR, Farmer AJ, Davies MJ, Levy JC, Darbyshire JL, Keenan JF, Paul SK; 4-T Study Group. Three-year efficacy of complex insulin regimens in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009 Oct 29;361(18):1736-47.
17. Lasserson DS, Glasziou P, Perera R, Holman RR, Farmer AJ. Optimal insulin regimens in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analyses. Diabetologia 2009;52:1990–2000
18. Giugliano D, Maiorino MI, Bellastella G, Chiodini P, Ceriello A, Esposito K. Efficacy of insulin analogs in achieving the hemoglobin A1c target of ,7% in type 2 diabetes: meta-analysis of randomized controlled trials. Diabetes Care 2011;34: 510–517
19. Vaag A, Lund SS. Insulin initiation in patients with type 2 diabetes mellitus: treatment guidelines, clinical evidence and patterns of use of basal vs premixed insulin analogues. Eur J Endocrinol. 2012 Feb;166(2):159-70.
20. Tambascia MA, Nery M, Gross JL, Narbot Ermetice M, Piras de Oliveira C. Evidence-based clinical use of insulin premixtures. Diabetol Metab Syndr. 2013 Sep 6;5(1):50.
21. Raskin P, Allen E, Hollander P, Lewin A, Gabbay RA, Hu P, Bode B, Garber A; INITIATE Study Group. Initiating insulin therapy in type 2 Diabetes: a comparison of biphasic and basal insulin analogs. Diabetes Care. 2005 Feb;28(2):260-5.
22. Janka HU, Plewe G, Riddle MC, Kliebe-Frisch C, Schweitzer MA, Yki-Järvinen H. Comparison of basal insulin added to oral agents versus twice-daily premixed insulin as initial insulin therapy for type 2 diabetes. Diabetes Care. 2005 Feb;28(2):254-9.
23. Robbins DC, Beisswenger PJ, Ceriello A, Goldberg RB, Moses RG, Pagkalos EM, Milicevic Z, Jones CA, Sarwat S, Tan MH. Mealtime 50/50 basal + prandial insulin analogue mixture with a basal insulin analogue, both plus metformin, in the achievement of target HbA1c and pre- and postprandial blood glucose levels in patients with type 2 diabetes: a multinational, 24-week, randomized, open-label, parallel-group comparison. Clin Ther. 2007 Nov;29(11):2349-64.
24. Riddle MC, Rosenstock J, Gerich J; Insulin Glargine 4002 Study Investigators. The treat-to-target trial: randomized addition of glargine or human NPH insulin to oral therapy of type 2 diabetic patients. Diabetes Care. 2003 Nov;26(11):3080-6.
25. Yki-Järvinen H, Kotronen A. Is there evidence to support use of premixed or prandial insulin regimens in insulin-naive or previously insulin-treated type 2 diabetic patients? Diabetes Care. 2013 Aug;36 Suppl 2:S205-11.
26. Sakharova OV, Lleva RR, Dziura JD, Spollett GR, Howell SK, Beisswenger PJ, Inzucchi SE. Effects on post-prandial glucose and AGE precursors from two initial insulin strategies in patients with type 2 diabetes uncontrolled by oral agents. J Diabetes Complications. 2012 Jul-Aug;26(4):333-8.

6.0 LITERATURA

27. Ohira M, Endo K, Oyama T, Yamaguchi T, Ban N, Kawana H, Nagayama D, Nagumo A, Saiki A, Murano T, Watanabe H, Miyashita Y, Shirai K. Improvement of postprandial hyperglycemia and arterial stiffness upon switching from premixed human insulin 30/70 to biphasic insulin aspart 30/70. Metabolism. 2011 Jan;60(1):78-85.
28. Siegelaar SE, Kerr L, Jacober SJ, Devries JH. A decrease in glukose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: a reanalysis of the HEART2D study. Diabetes Care. 2011 Apr;34(4):855-7.
29. Ma Z, Parkner T, Christiansen JS, Laursen T. IDegAsp: a novel soluble insulin analogs combination. Expert Opin Biol Ther. 2012 Nov;12(11):1533-40.
30. Inzucchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M et al. Management of hyperglycemia 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). Diabetes Care 2012; 35: 1364–1379.
31. Domandy, J. A. et al.: Secondary prevention of macrovascular events in patiens with type 2 diabetes in the PROactive Study:a randomized trial. Lancet, 2005, 366: 1279 – 1289
32. DCCT/EDIC Study group: Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with typě 1 diabetes. N. Eng. J. Med, 2005; 353: 2643 -53
33. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyorälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without previous myocardial infarction implications treatment of hyperlipidemia in diabetic subjects without prior myocardial infarction. N Engl J Med. 1998;339:229-234
34. Kvapil, M.: Současné možnosti kombinované farmakologické léčby hypercholesterolémie. DMEV, 2005; 8(2): 99 – 104 Kvapil, M.: Doba post-statinová. Současné trendy ve snižování rizika kardiovaskulárních komplikací cestou farmakologické intervence sérových lipidů u pacientů s diabetes mellitus 2. typu. In: Perušičová, J. eds: Diabetologie 2006, Triton, Praha, 2005, s. 59 – 79
35. MRC/BHF. High Protection Study of cholesterol lowering with simvastation in 20 536 high-risk individuals: a randomised placebo-controlled trial. Lancet. 2002;360:7-22.
36. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or inzulín compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998;352:837-853.
37. Santos-Oliveira R, Purdy C, da Silva MP, et al.: Haemoglobin A1c levels and subsequent cardiovascular disease in persons without diabetes: a meta-analysis of prospective cohorts. Diabetologia. 2011 Jun;54(6):1327-34
38. Ford ES, Zhao G, Li C.: Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. J Am Coll Cardiol. 2010 Mar 30;55(13):1310-7.
39. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart dinase associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective kohort studies. BMJ. 2006 Jan 14;332(7533):73-8.
40. Cleary PA, Orchard TJ, Genuth S, et al. DCCT/EDIC Research Group. The effect of intensive glycemic treatment on coronary artery calcification in type 1 diabetic participants of the Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study. Diabetes. 2006 Dec;55(12):3556-65.
41. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. N Engl J Med. 2005 Dec 22;353(25):2643-53.
42. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA.: 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Oct 9;359(15):1577-89.
43. Goff DC Jr, Gerstein HC, Ginsberg HN, et al. ACCORD Study Group.: revention of cardiovascular disease in persons with type 2 diabetes mellitus: current knowledge and rationale for the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Am J Cardiol. 2007 Jun 18;99(12A):4i-20i.
44. Calles-Escandón J, Lovato LC, Simons-Morton DG, et al.: Effect of intensive compared with standard glycemia treatment strategies on mortality by baseline subgroup characteristics: the Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) trial. Diabetes Care. 2010 Apr;33(4):721-7.
45. ACCORD Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Genuth S, et al.: Long-term effects of intensive glucose lowering on cardiovascular outcomes. N Engl J Med. 2011 Mar 3;364(9):818-28.
46. Bonds DE, Miller ME, Bergenstal RM, et al.: The association between symptomatic, severe hypoglycaemia and mortality in type 2 diabetes: retrospective epidemiological analysis of the ACCORD study. BMJ. 2010 Jan 8;340:b4909.
47. ADVANCE Collaborative Group, Patel A, MacMahon S, Chalmers J, et al.: ntensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2008 Jun 12;358(24):2560-72.
48. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, et al.: VADT Investigators. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. N Engl J Med. 2009 Jan 8;360(2):129-39.
49. Ray KK, Seshasai SR, Wijesuriya S, 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 May 23;373(9677):1765-72.
50. Zhang CY, Sun AJ, Zhang SN, et al.: Effects of intensive glucose control on incidence of cardiovascular events in patients with type 2 diabetes: a meta-analysis. Ann Med. 2010 May 6;42(4):305-15.
51. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, et al.: Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Ann Intern Med. 2009 Sep 15;151(6):394-403.
52. Marso SP, Kennedy KF, House JA, McGuire DK. The effect of intensive glukose control on all-cause and cardiovascular mortality, myocardial infarction and stroke in persons with type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. Diab Vasc Dis Res. 2010 Apr;7(2):119-30.

6.0 LITERATURA

53. Control Group, Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, et al.: Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. Diabetologia. 2009 ov;52(11):2288-98.
54. Skyler, J.S. et al.: Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: Implications of the ACCORD, ADVANCE, and VA Diabetes Trials. Diabetes Care, 2009; 32(1): 187 – 192.
55. Tkác I. Effect of intensive glycemic control on cardiovascular outcomes and all-cause mortality in type 2 diabetes: Overview and metaanalysis of five trials. Diabetes Res Clin Pract. 2009 Dec;86 Suppl 1:S57-62.
56. Boussageon R, Bejan-Angoulvant T, Saadatian-Elahi M, et al.: Effect of intensive glucose lowering treatment on all cause mortality, cardiovascular death, and microvascular events in type 2 diabetes: meta-analysis of randomised controlled trials. BMJ. 2011 Jul 26;343:d4169.
57. Mazzone T. Intensive glucose lowering and cardiovascular disease prevention in diabetes: reconciling the recent clinical trial data. Circulation. 2010 Nov 23;122(21):2201-11.
58. Lamanna C, Monami M, Marchionni N, Mannucci E. Effect of metformin on cardiovascular events and mortality: a meta-analysis of randomized clinical trials. Diabetes Obes Metab. 2011 Mar;13(3):221-8.
59. De Meester, I. et al.: Natural substrate of dipeptydyl petpidase IV. Adv Exp Med Biol, 2000; 477: 67 – 87
60. Nauck, M. A. et al.: Efficacy and safety of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes. Metab., 2007;9:194-205.
61. Ahrén, B.: Gut peptides and Type 2 diabetes mellitus treatment. Curr. Diab. Rep., 2003; 3: 365 – 372.
62. Boschmann, M. et al.: Dipeptidyl-Peptidase-IV Inhibition Augments Postprandial Lipid Mobilization and Oxidation in Type 2 Diabetic Patients. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2009; 94(3): 846 - 52.
63. Dhillon S. : Sitagliptin: a review of its use in the management of type 2 diabetes mellitus. Drugs. 2010 Mar 5;70(4):489-512.
64. Scheen AJ.: A review of gliptins in 2011. Expert Opin Pharmacother. 2012 Jan;13(1):81-99.
65. Richard KR, Shelburne JS, Kirk JK.: Tolerability of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a review. Clin Ther. 2011 Nov;33(11):1609-29.
66. Monami M, Dicembrini I, Martelli D, Mannucci E.: Safety of dipeptidyl peptidase-4 inhibitors: a meta-analysis of randomized clinical trials. Curr Med Res Opin. 2011 Nov;27 Suppl 3:57-64.
67. Schweizer A, Dejager S, Foley JE.: Assessing the cardio-cerebrovascular safety of vildagliptin: meta-analysis of adjudicated events from a large Phase III type 2 diabetes population. Diabetes Obes Metab. 2010 Jun;12(6):485-94.
68. Kania DS, Gonzalvo JD, Weber ZA: Saxagliptin: a clinical review in the treatment of type 2 diabetes mellitus. Clin Ther. 2011 Aug;33(8):1005-22.
69. Engel SS, Golm GT, Shapiro D, Davies MJ, Kaufman KD, Goldstein BJ. Cardiovascular safety of sitagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: a pooled analysis. Cardiovasc Diabetol. 2013 Jan 3;12:3.
70. Karagiannis T, Paschos P, Paletas K, Matthews DR, Tsapas A. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors for treatment of type 2 diabetes mellitus in the clinical setting: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2012 Mar 12;344:e1369.
71. Amori, R.E. et al.: Efficacy and Safety of Incretin Therapy in Type 2 Diabetes: Systematic Review and Meta-analysis. JAMA, 2007; 298(2): 194 - 206.
72. Nauck, M. A. et al.: Efficacy and safety of the dipeptidylpeptidase-4 inhibitor, sitagliptin, compared with the sulfonylurea, glipizide, in patients with type 2 diabetes inadequately controlled on metformin alone. a randomized, double-blind, non-inferiority trial. Diabetes Obes. Metab., 2007;9:194-205.
73. Monami M, Vitale V, Ambrosio ML, Bartoli N, Toffanello G, Ragghianti B, Monami F, Marchionni N, Mannucci E. Effects on lipid profile of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors, pioglitazone, acarbose, and sulfonylureas: meta-analysis of placebo-controlled trials. Adv Ther. 2012 Sep;29(9):736-46.
74. 3: Monami M, Lamanna C, Desideri CM, Mannucci E. DPP-4 inhibitors and lipids: systematic review and meta-analysis. Adv Ther. 2012 Jan;29(1):14-25.
75. Matikainen, N. et al.: Vildagliptin therapy reduces postprandial intestina triglyceride-rich lipoproteid particles in patients with type 2 diabetes. Diabetologia, 2006; 49: 2049 - 57.
76. DeFronzo, R. A.: Effects of exenatide versus sitagliptin on postprandial glucose, insulin and glucagon secretion, gastric emptying, and caloric intake: a randomized, cross-over study. Curr Med Res Opin. 2008 Oct;24(10):2943-52.
77. Mistry, G.C. et al.: Effect of sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, on blood pressure in nondiabetic patients with mild to moderate hypertension. J. Clin. Pharmacol., 2008; 48(5):592-8.
78. Ogawa, S. et al.:Sitagliptin, a dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, decreases systolic blood pressure in Japanese hypertensive patients with type 2 diabetes. Tohoku J Exp Med. 2011;223(2):133-5.
79. Hattori, S. et al.: Sitagliptin reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. Endocr J. 2011;58(1):69-73.
80. Van Poppel, P. C. et al: Vildagliptin improves endothelium-dependent vasodilatation in type 2 diabetes. Diabetes Care. 2011 Sep;34(9):2072-7.
81. Ayaori M, Iwakami N, Uto-Kondo H, et al.: Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors attenuate endothelial function as evaluated by flow-mediated vasodilatation in type 2 diabetic patients. J Am Heart Assoc. 2013 Jan 28;2(1):e003277.
82. Satoh-Asahara N, Sasaki Y, Wada H, Tochiya M, et al.: A dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, sitagliptin, exerts anti-inflammatory effects in type 2 diabetic patients. Metabolism. 2013 Mar;62(3):347-51.
83. Johansen OE, Neubacher D, von Eynatten M, et al. Cardiovascular safety with linagliptin in patients with type 2 diabetes mellitus: A pre-specified, prospective, and adjudicated meta-analysis of a Phase 3 programme. Cardiovasc Diabetol. 2012;11(1):3.
84. Cobble ME, Frederich R.: Saxagliptin for the treatment of type 2 diabetes mellitus: assessing cardiovascular data. Cardiovasc Diabetol. 2012 Jan 16;11:6.

85. Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E; the SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and Cardiovascular Outcomes in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1317-1326.
86. White WB, Cannon CP, Heller SR; the EXAMINE Investigators. Alogliptin after Acute Coronary Syndrome in Patients with Type 2 Diabetes. N Engl J Med. 2013 Oct 3;369(14):1327-1335.